UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 207

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ALLERGIE SYPHILITIQUE A L'AIDE DES PHÉNOMÈNES D'ÉOSINOPÉNIE ET DE LYMPHOPÉNIE

Travail effectué au Laboratoire de Sérologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 29 Juillet 1953

PAR

Joseph-Florent-Paul MATTERN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE SÉROLOGIE
CERTIFIÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE
MONITEUR AU LABORATOIRE DE SÉROLOGIE

Né à Mulhouse (Haut-Rhin), le 6 Mars 1928

Examinateurs de la Thèse :

MM. JOULIA, professeur ..... *Président*
SIGALAS, professeur .....
MAYER, professeur ..... *Juges*
PAUTRIZEL, maître de conférences agrégé ..

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 207

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ALLERGIE SYPHILITIQUE A L'AIDE DES PHÉNOMÈNES D'ÉOSINOPÉNIE ET DE LYMPHOPÉNIE

Travail effectué au Laboratoire de Sérologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 29 Juillet 1953

PAR

Joseph-Florent-Paul MATTERN

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE
CERTIFIÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE SÉROLOGIE
CERTIFIÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE
MONITEUR AU LABORATOIRE DE SÉROLOGIE

Né à Mulhouse (Haut-Rhin), le 6 Mars 1928

Examinateurs de la Thèse :

MM. JOULIA, professeur ..... *Président*
SIGALAS, professeur ..... } *Juges*
MAYER, professeur ..... }
PAUTRIZEL, maître de conférences agrégé.. }

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER, QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY, F.-J.TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, LAVIGNOLLE, MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI, COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ

	MM.
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MON FILS

A MA BELLE-MÈRE ET A MON BEAU-PÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 2e CLASSE GALIACY

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

OFFICIER D'ACADÉMIE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE SIMON

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE D'ARGENT DE L'ÉDUCATION PHYSIQUE

A NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

Hommage respectueux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR R. PAUTRIZEL

MAÎTRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CROIX DE GUERRE 1939-1945

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MAYER

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE ET EMBRYOLOGIE

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOULIA

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES
ET SYPHILITIQUES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

AVANT-PROPOS

Nous ne saurions commencer l'exposé de ce travail sans témoigner notre reconnaissance envers tous ceux qui nous ont guidé et ont facilité notre tâche.

Très souvent nous avons eu recours aux collaborateurs habituels du Service de Dermato-Syphiligraphie, du Centre régional de Prophylaxie antivénérienne et du Laboratoire départemental de Sérologie : nous les remercions vivement, en particulier M. le Docteur L. Texier, ancien Chef de Clinique, qui a facilité nos contacts avec les malades et leur identification clinique.

Notre reconnaissance s'adresse aux camarades du Laboratoire de Sérologie, qui n'ont pas hésité à consacrer de leur temps pour nous aider à mener à bonne fin certaines expériences irréalisables par une seule personne.

Le Médecin-Commandant Taséï, avec une amabilité jamais en défaut, nous a accueilli dans son Service de Dermato-Vénéréologie de l'Hôpital Militaire Robert-Picqué; nous sommes heureux de lui adresser notre respectueux souvenir.

Nous avons eu l'honneur d'avoir été initié à la clinique des maladies dermatologiques et vénériennes par M. le Professeur agrégé P. Le Coulant; nous lui exprimons aujourd'hui notre vive reconnaissance.

Nos remerciements s'adressent également à M. le Professeur F. Tayeau qui, avec sa bienveillance habituelle, a bien voulu mettre à notre disposition tout l'appareillage de son Laboratoire.

A notre Maître, M. le Professeur agrégé R. Pautrizel, nous devons notre formation biologique. Il a bien voulu s'intéresser à nous en nous permettant de travailler dans son Laboratoire depuis plusieurs années. Il nous a guidé pas à pas dans l'accomplissement de cette thèse dont il a été l'inspirateur, ne ménageant ni son temps, ni sa peine. Puisse ce travail ne pas décevoir la confiance qu'il a placée en nous, et lui apporter l'assurance de notre respectueux attachement et de notre profonde gratitude.

A M. le Professeur G. Mayer, qui a laissé chez tous ceux qui ont suivi son enseignement magistral la plus profonde impression et qui nous honore de sa présence dans notre jury, nous tenons à affirmer nos sincères remerciements.

Notre Maître, M. le Professeur R. Sigalas, dont l'enseignement si clair et si précis a jeté les bases de nos connaissances en parasitologie, s'est intéressé avec une paternelle bienveillance à toutes nos recherches. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très profonde gratitude et de notre ardente reconnaissance.

A notre Maître, M. le Professeur P. Joulia, qui nous a réservé l'accueil le plus aimable dans son Service, et qui s'est penché sur nos efforts de la façon la plus indulgente, nous devons une grande partie de notre formation médicale.

Nous sommes heureux, en ce jour, de pouvoir lui exprimer, en tant que Président de notre jury de thèse, notre extrême reconnaissance.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ALLERGIE SYPHILITIQUE A L'AIDE DES PHÉNOMÈNES D'ÉOSINOPÉNIE ET DE LYMPHOPÉNIE

INTRODUCTION

Des études récentes conduites sur le plan clinique [5, 22] ont montré que l'injection de pénicilline à un sujet syphilitique déclenche, par suite de la lyse immédiate des tréponèmes et sans doute d'une mise en liberté massive de leurs antigènes, un stress allergique que nous appellerons stress allergique *indirect*. C'est lui qui serait à la base de la classique réaction d'Herxheimer.

Comme dans tout syndrome d'agression, il y a, au cours du stress allergique, sollicitation du couple pituito-surrénalien, et cette sollicitation comporte une traduction hématologique bien connue : la diminution des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles circulants. Chez le malade syphilitique subissant une injection de pénicilline, c'est l'éosinopénie (réponse éosinopénique) qui a été choisie comme la manifestation la plus fidèle révélant le stress allergique.

C'est qu'auparavant des recherches expérimentales [32, 33] et cliniques [34] avaient montré que l'injection d'antigène à des organismes sensibilisés (distomatose chez le Mouton, kyste hydatique chez l'Homme) est suivie également d'une éosinopénie, celle-ci étant ici la manifestation d'un stress allergique *direct*.

Dans la première partie de notre travail, nous essayerons de confirmer, à l'aide d'observations de malades, la valeur clinique de ce test éosinopénique, d'une part en tant que moyen auxiliaire de diagnostic, et, d'autre part, en tant que critère de stérilisation de l'infestation syphilitique.

La deuxième partie de notre travail traite d'une étude expérimentale de l'allergie syphilitique sur le Lapin. Nous pensions qu'une telle étude pourrait nous permettre :

- De confirmer la valeur du stress allergique après injection de pénicilline;

- De faire à ce sujet une étude comparative entre la pénicilline et un autre antibiotique réputé dénué de pouvoir tréponémolytique, par exemple la streptomycine;

- Enfin, d'obtenir un antigène tréponémique capable de déclencher un stress allergique direct chez un lapin sensibilisé vis-à-vis du Tréponème.

PREMIÈRE PARTIE

LE TEST ÉOSINOPÉNIQUE EN CLINIQUE HUMAINE

BREF RAPPEL SUR LE PRINCIPE ET LA TECHNIQUE DU TEST ÉOSINOPÉNIQUE

Afin de confirmer la valeur clinique du test éosinopénique tel qu'il a été mis au point par JOULIA, PAUTRIZEL, TEXIER et DE SEABRA [22], nous avons effectué ce test sur des malades syphilitiques aux différentes périodes de l'infestation. Certains de ces malades avaient déjà subi un traitement antisyphilitique.

Rappelons que ce test éosinopénique consiste à étudier les variations du taux (nombre de cellules par millimètre cube de sang) des polynucléaires éosinophiles circulants après la première injection de pénicilline lors d'un traitement antisyphilitique. Une numération témoin est pratiquée avant l'injection de pénicilline. La réponse éosinopénique atteint son maximum en général de la quatrième à la sixième heure après l'injection.

Rappelons aussi que la réponse éosinopénique semble être une manifestation du stress allergique bien plus fidèle et constante que l'élévation thermique. L'administration d'antihistaminiques de synthèse permet d'ailleurs de dissocier les deux phénomènes : l'hyperthermie seule est inhibée. La valeur protectrice de ces produits paraît à cet égard indiscutable.

Pour ce qui est de la technique de la numération des polynucléaires éosinophiles, nous renvoyons au travail des auteurs cités ci-dessus [22]. Nous mentionnerons simplement que c'est DUNGER [10] qui, en 1910, avait mis au point un liquide permettant une numération élective des

polynucléaires éosinophiles humains, en se basant sur les propriétés lytiques de l'acétone vis-à-vis des leucocytes.

Le sang, une fois dilué dans ce liquide (*) de numération (soit au 1/10, soit au 1/20, suivant la richesse en éléments reconnus à la première numération), est examiné à la grande cellule de Nageotte (50 mm^3). La numération se fait ainsi sur un volume de sang relativement important, d'où diminution des possibilités d'erreurs.

(*) Il existe plusieurs formules pour la composition du liquide de Dunger. La formule utilisée pour tous les tests cités dans ce travail a été la suivante :

Solution aqueuse d'éosine à 1 p. 100	5 vol.
Acétone	5 vol.
Eau distillée	50 vol.

RÉSULTATS OBTENUS

Les malades dont nous rapportons ici les observations ont presque tous été soignés dans le Service de Dermato-Vénéréologie du Professeur JOULIA. Les tests éosinopéniques ont été pratiqués après injection de 600.000 u. de Flocilline ou de Péni-quinyl.

Les réactions sérologiques ont été effectuées au Laboratoire départemental de Sérologie. Elles consistaient en une réaction de KOLMER, une réaction du V. D. R. L. et une réaction de KLINE; la teneur en réagine a été déterminée par la réaction de KLINE; pour toutes ces réactions, l'antigène utilisé fut à base de cardiolipide.

A certains malades (femmes enceintes, syphilis secondaires, aortites syphilitiques), et cela afin de prévenir des conséquences néfastes d'une réaction d'HERXHEIMER possible, ont été administrés, le jour du test, des antihistaminiques de synthèse. Le produit utilisé fut le chlorhydrate de diméthyl-2-méthyl-2-éthyl-N-thiodiphényl-amine (Phénergan), à raison d'une dragée dosée à 25 mg toutes les six heures.

Nous avons groupé les trente observations qui figurent dans ce travail en trois catégories, en tenant compte des données cliniques et sérologiques :

1° Des malades qui sont certainement porteurs de tréponèmes;

2° Des malades anciens syphilitiques qui ne sont plus porteurs de tréponèmes.

Pour ces deux premières catégories, il s'agit en somme d'une vérification de la spécificité du test éosinopénique.

3° Des malades qui sont peut-être porteurs de tréponèmes.

Nous donnons, pour chaque test, la chute maximum du taux des polynucléaires éosinophiles (en pourcentage). Le test éosinopénique est considéré comme positif si cette chute maximum dépasse 35 p. 100.

I. — SUJETS QUI SONT CERTAINEMENT PORTEURS DE TRÉPONÈMES

Syphilis sérologiques

Il s'agit de malades pour lesquels seule la sérologie permettait d'affirmer qu'ils étaient porteurs de tréponèmes le jour du test : la teneur en réagine de leur sérum diminue après le traitement par la pénicilline.

Observation I. — L... (Jacques), vingt-huit ans. Syphilis sérologique. Teneur en réagine : 1/4. N'a jamais subi de traitement antisyphilitique.

Test éosinopénique positif : — 52 p. 100.

La teneur en réagine diminue après le traitement par la pénicilline.

Observation II. — F... (Marie-Jeanne), vingt-cinq ans. Syphilis sérologique découverte en mars 1952. Taux en réagine : 1/32. La malade reçoit une seule injection de 1.200.000 u. de Flocilline avec :

Test éosinopénique positif : — 68 p. 100.

La teneur en réagine diminue progressivement et est de 1/2 en juin 1952, puis cette teneur augmente à nouveau régulièrement (rapport suspect ou première dose de pénicilline non stérilisante). En novembre 1952 (teneur en réagine : 1/16) ; la malade reçoit 3.000.000 u. de Flocilline avec :

Test éosinopénique positif : — 54 p. 100.

Observation III. — A... (Charles), trente-quatre ans. Syphilis sérologique. Teneur en réagine : 1/8. N'a jamais subi de traitement antisyphilitique.

Test éosinopénique positif : — 72 p. 100.

La teneur en réagine diminue après le traitement par la pénicilline.

Observation IV. — S... (Denise), trente-deux ans. Syphilis sérologique découverte à l'occasion d'une kératite interstitielle chez son enfant. N'a jamais subi de traitement antisyphilitique. Teneur en réagine : 1/4.

Test éosinopénique positif : — 65 p. 100.

La teneur en réagine diminue après le traitement par la pénicilline.

Observation V. — M... (Anne-Marie), vingt-six ans. Syphilis sérologique découverte au troisième mois d'une grossesse. N'a jamais subi de traitement antisyphilitique. Teneur en réagine : 1/4. Test de Nelson positif : 100 p. 100.

Test éosinopénique positif : — 48 p. 100 (fait sous antihistaminique).

La teneur en réagine décroît après le traitement par la pénicilline.

Syphilis primo-secondaires

Observation VI. — B... (Jacques), vingt-cinq ans. En février 1952, chancre mixte. Malgré un traitement au Bivatol, la teneur en réagine monte de 1/2 à 1/8. Le malade reçoit alors 1.800.000 u. de Flocilline avec :

Test éosinopénique positif : — 48 p. 100.

La teneur en réagine décroît et n'est, finalement, plus décelable dans le sérum du malade.

Observation VII. — C... (Angèle), vingt-six ans. Syphilis secondaire floride, non traitée, datant de trois mois. Teneur en réagine : 1/64.

Test éosinopénique positif : — 51 p. 100 (fait sous antihistaminique).

Observation VIII. — K... (Hermann), vingt-cinq ans. Syphilis secondaire datant de quatre mois, non traitée. Taux de réagine : 1/4.

Test éosinopénique positif : — 72 p. 100 (réaction d'Herxheimer intense).

Observation IX. — V... (Jeanine), quatorze ans. Syphilis secondaire.

Test éosinopénique négatif : — 2 p. 100 (fait sous antihistaminique : 150 mg de Phénergan).

Observation X. — N... (Claude). Syphilis secondaire datant de deux mois. Rapatrié d'Indochine pour tuberculose pulmonaire. Depuis un mois, la teneur en réagine est montée de 0 à 1/16.

Test éosinopénique négatif : — 18 p. 100.

Syphilis tertiaires

Observation XI. — L... (Charles), quarante-six ans. Paralysie générale. Traité d'une façon régulière depuis 1942 (cyanure de mercure, Stovarsol, Néocardyl, Bivatol, malariathérapie). Dans le sérum, teneur en réagine : 1/4. Liquide céphalo-rachidien pathologique : 38 éléments par mm^3 (95 p. 100 de lymphocytes) ; réaction du benjoin colloïdal déviée vers la gauche; B.-W. positif. En janvier 1952, le malade reçoit 9.000.000 u. de Péniquinyl (à raison de 600.000 u. par jour) avec :

Test éosinopénique positif : — 62 p. 100.

La teneur en réagine du sérum diminue. Le liquide céphalo-rachidien redevient normal (la réagine n'y est plus décelable).

Observation XII. — B... (Jacques), cinquante-neuf ans. Paralysie générale. N'a jamais subi de traitement antisyphilitique. A reçu, en novembre 1951, 32 g de streptomycine pour un abcès pleural. En mars 1952, la teneur en réagine est de 1/4; à la même date :

Test éosinopénique positif : — 54 p. 100.

Noter que le traitement par la streptomycine n'a pas stérilisé le malade de l'infestation syphilitique.

Observation XIII. — D... (Marie), soixante et un ans. Gomme du cornet moyen; atteinte de plusieurs nerfs craniens. Teneur en réagine : 1/32. N'a jamais subi de traitement antisyphilitique. La malade reçoit 9.000.000 u. de Flocilline avec :

Test éosinopénique positif : — 53 p. 100.

La gomme fond sous l'action de la pénicilline.

Observation XIV. — B... (Jacques), cinquante-six ans. Aortite syphilitique. N'a jamais subi de traitement antisyphilitique. Teneur en réagine : 1/8.

Test éosinopénique positif : — 54 p. 100 (fait sous antihistaminique).

Observation XV. — G... (Paul), cinquante-deux ans. Tabès diagnostiqué en 1947. Depuis, traité d'une façon régulière (Muthanol, Néocardyl, Bivatol, cyanure de mercure). En novembre 1949, le malade reçoit 10.000.000 u. de pénicilline G (à raison d'une injection quotidienne de 1.000.000 u. pendant dix jours). La sérologie reste positive; la teneur en réagine oscille entre 1/16 et 1/32. En mai 1952 survient une arthropathie tabétique importante; le malade reçoit 9.000.000 u. de Flocilline avec :

Test éosinopénique positif : — 48 p. 100.

Le premier traitement à la pénicilline, tel qu'il a été conçu, n'a pas été stérilisant.

***

Sur les quinze tests pratiqués, deux se révèlent être en défaut (observations IX et X).

Rappelons qu'il s'agit, dans le premier cas, d'une jeune malade de quatorze ans, atteinte d'une syphilis secondaire, ayant reçu le jour du test 150 mg de Phénergan, dose considérable qui a pu inhiber le stress allergique.

Dans le deuxième cas, il s'agit d'un sujet atteint d'une syphilis secondaire également, et qui est, en plus, un tuberculeux pulmonaire avéré. Ce mauvais état général entraîne peut-être une sensibilité moindre à l'égard du stress allergique.

L'observation XV nous montre un cas de réponse éosinopénique chez un malade tabétique. Or, on sait que les réactions d'Herxheimer sont très rares chez de tels malades [36, 18].

II. — SUJETS ANCIENS SYPHILITIQUES QUI NE SONT PLUS PORTEURS DE TRÉPONÈMES

Il s'agit de sujets qui ont déjà subi dans leur passé un traitement antisyphilitique à la pénicilline, à la suite duquel la teneur en réagine de leur sérum a diminué progressivement.

Syphilis sérologiques

Observation XVI. — P... (Marie), trente-trois ans. Cinq fausses couches successives de deux mois. Après la quatrième fausse couche, il y a deux ans, on trouve un B.-W. positif. La malade est traitée au Quimby puis, en janvier 1951, par 3.000.000 u. de Flocilline; en plein traitement, cinquième fausse couche. La teneur en réagine décroît de 1/8 à 1; en janvier 1952, deuxième traitement par la pénicilline, avec :

Test éosinopénique négatif : — 11 p. 100.

Test de Nelson positif : 100 p. 100.

Observation XVII. — P... (Gisèle), vingt-neuf ans. Syphilis sérologique découverte en juin 1951, lors d'une grossesse; a reçu à ce moment 3.000.000 u. de Flocilline; la teneur en réagine décroît de 1/8 à 1/2, en juin 1952; à cette même date :

Test éosinopénique négatif : — 12 p. 100.

Observation XVIII. — P... (Anne-Marie), vingt-cinq ans. Syphilis sérologique découverte en juillet 1951, avec taux en réagine : 1/64. Reçoit à ce moment 1.800.000 u. de pénicilline

Bristol; le taux de réagine décroît régulièrement et est de 1/4 en mai 1952; à cette même date :

Test éosinopénique négatif : — 8 p. 100.

Syphilis tertiaires

Observation XIX. — M... (Pierre). Syphilis nerveuse; surdité progressivement totale depuis quinze ans. En 1950, ictus; signe d'Argyll-Robertson, aréflexie rotulienne, aphasie; teneur en réagine : 1/256. Liquide céphalo-rachidien pathologique : réaction lymphocytaire, réaction du benjoin colloïdal déviée vers la gauche; la réagine y est décelable.

Reçoit, en mai 1950, 6.000.000 u. de pénicilline. Depuis, le taux en réagine décroît et se maintient entre 1/8 et 1/4; le liquide céphalo-rachidien s'est normalisé, seule la réaction de Kolmer est restée positive. En avril 1952 :

Test éosinopénique négatif : — 15 p. 100.

Observation XX. — M... (Marie-Hélène), deux ans. Née de mère syphilitique mal traitée; rhinite, surdité-mutité; sérologie positive à la naissance. Traitée au Sulfarsénol, Néocardyl. Depuis février 1952, sérologie négative. En mars 1952 :

Test éosinopénique négatif : — 6 p. 100.

Pour ces cinq cas cités, le test éosinopénique a donc été d'une fidélité absolue (en tant que critère de stérilisation de l'infestation syphilitique).

III. — SUJETS QUI SONT PEUT-ÊTRE PORTEURS DE TRÉPONÈMES

Il s'agit de sujets qui ont déjà subi dans leur passé des traitements antisyphilitiques autres que la pénicilline. L'évolution du taux de réagine avant et après le traitement par la pénicilline (au début duquel a été pratiqué le test éosinopénique) ne permet pas d'affirmer si le malade était porteur de tréponèmes lors de ce traitement.

Syphilis sérologiques

Observation XXI. — L... (Pierrette), trente et un ans. Il y a douze ans, lors d'une angine de Vincent, B.-W. positif. Traitement très irrégulier (quelques séries de Bivatol). Depuis quatre ans, sérologie négative, sauf pendant une première grossesse en 1950 (teneur en réagine ≠ 1).

En juin 1952, au troisième mois d'une deuxième grossesse, la sérologie redevient positive (teneur en réagine ≠ 1); test de Nelson négatif; à cette même date, traitement par la pénicilline, avec

Test éosinopénique positif : — 51 p. 100 (fait sous antihistaminique).

Nous discuterons cette observation page 24.

Observation XXII. — J... (Henriette), vingt et un ans. Syphilis sérologique découverte en 1947; depuis, traitée d'une façon régulière (Bivatol, Sulfarsénol, Néocardyl). Deux grossesses : enfants vivants et bien portants. La teneur en réagine se maintient à 1 depuis 1950.

En juin 1952, traitement par la pénicilline, avec :

Test éosinopénique négatif : — 30 p. 100.

Observation XXIII. — A... (Alex), trente-deux ans. Syphilis sérologique découverte il y a quatre ans; traité au Bivatol et au Néocardyl. En mars 1952, la teneur en réagine est de 1/2; à la même date :

Test éosinopénique positif : — 48 p. 100.

Observation XXIV. — M... (Henri), vingt-trois ans. Syphilis sérologique découverte en février 1952; traitement par le Bivatol; la teneur en réagine persiste à 1/2. En mars 1952 :

Test éosinopénique positif : — 50 p. 100.

Observation XXV. — S... (Charles), vingt-huit ans. — Syphilis sérologique découverte il y a un an; traité au Bivatol et au Néocardyl; la teneur en réagine persiste à 1. En avril 1952 :

Test éosinopénique positif : — 51 p. 100.

Syphilis tertiaires

Observation XXVI. — S... (Marius), soixante ans. En 1947, gomme nasale ulcérée; sérologie positive. Depuis, traité régulièrement (Bivatol, Néocardyl, Quimby, Muthanol); la teneur en réagine reste cependant élevée. En mars 1952, elle est de 1/64; à la même date :

Test éosinopénique positif : — 45 p. 100.

Observation XXVII. — E... (Pierre), trente-huit ans. Aortite syphilitique. Tuberculose pulmonaire. Traité d'une façon irrégulière au bismuth. En mai 1952, la teneur en réagine est de 1/2; à la même date :

Test éosinopénique négatif : — 14 p. 100 (fait sous antihistaminique).

Syphilis congénitales

Observation XXVIII. — B... (Michel), quatre ans et demi. Syphilis héréditaire découverte en 1949, à l'âge de deux ans (après un examen sérologique chez la mère). Depuis, traité d'une façon régulière (Bivatol, Bispécia, Néocardyl). La teneur en réagine oscille entre 1/8 et 1/4. En février 1952, traitement par la pénicilline, avec :

Test éosinopénique positif : — 69 p. 100 (après injection de 300.000 u. de Flocilline).

Observation XXIX. — G... (Jacques), treize ans. Syphilis héréditaire découverte en octobre 1950, à l'âge de onze ans (après un examen sérologique chez la mère). Depuis, traité au Néocardyl. La teneur en réagine oscille entre 1/4 et 1/2. En février 1952, traitement par la pénicilline, avec :

Test éosinopénique positif : — 44 p. 100 (fait sous antihistaminique).

Observation XXX. — B... (Gisèle), vingt et un ans. Syphilis héréditaire découverte en avril 1952. Débilité psychique. Teneur en réagine : 1/32. Reçoit à cette même date 9.000.000 u. de Flocilline avec :

Test éosinopénique négatif : — 18 p. 100.

Huit mois après, la teneur en réagine est toujours de 1/32.

Sur ces dix cas douteux, la réponse éosinopénique a été obtenue chez huit malades; elle a pu confirmer pour ces derniers l'indication d'un traitement antisyphilitique à la pénicilline.

L'observation XXVII appelle la même remarque que l'observation X.

Quant à l'observation XXI, la réponse éosinopénique semble plutôt due à une infection chronique rhinopharyngée (pouvant, par ailleurs, être à l'origine des réactions sérologiques faiblement positives observées au cours des deux grossesses) qu'à une syphilis évolutive. Nous sommes en effet en droit de penser qu'une réponse éosinopénique après injection de pénicilline peut être déclenchée dans des cas où l'organisme héberge des agents pathogènes autres que le Tréponème, agents pathogènes vis-à-vis desquels l'organisme a pu se sensibiliser. Une réponse éosinopénique après injection de pénicilline ne doit donc être interprétée par le clinicien qu'en tenant compte de tous ces éléments.

En ce qui concerne les cas de syphilis tertiaire et de syphilis congénitale, rappelons que, même après stérilisation complète, le taux de réagine peut ne décroître que très lentement ou même rester stable. Dans ces cas, l'évolution du taux de réagine ne pourra pas nous indiquer si le malade a été stérilisé ou non de son infestation; c'est là que s'affirmera en particulier la valeur du test éosinopénique.

*
**

Avant de passer à la partie expérimentale de notre travail, signalons que Gouin [12, 13] s'était attaché à l'étude des variations du taux des leucocytes totaux après la première injection d'un médicament antisyphilitique, et cela durant les deux premières heures qui suivent l'injection (« leucocyto-réaction » de Gouin). Il nous semble que de telles études sont difficilement interprétables, étant donné la superposition des variations des polynucléaires

neutrophiles, des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes. D'autre part, les variations des polynucléaires neutrophiles semblent peu spécifiques du stress (*cf.* les variations des polynucléaires amphophiles chez le Lapin, page 30). Cet auteur prélève enfin le sang pour les numérations par ponction veineuse, ce qui peut amener, surtout chez certains sujets émotifs, un stress certain (confirmé par une réponse éosinopénique).

Un autre auteur, Mac Dowell [25], étudia les variations du taux lymphocytaire après injection de pénicilline à des sujets syphilitiques. Sur 15 malades traités, cet auteur trouva que 10 présentaient une leucocytose à la suite de l'injection. Chez ces 10 malades, la leucocytose s'est accompagnée d'une *lymphopénie* allant jusqu'à des chutes de 45 p. 100 du taux initial. Ces 10 malades firent tous une réaction fébrile concomitante.

Enfin, ni Gouin, ni Mac Dowell n'ont interprété leurs résultats à la lumière de l'allergie ou de l'anaphylaxie.

CONCLUSION

Il nous semble avoir pu confirmer la valeur clinique du test éosinopénique; celui-ci constitue un argument sérieux pour pouvoir juger si le malade, syphilitique ou ancien syphilitique, est encore porteur de tréponèmes.

DEUXIÈME PARTIE

LA RÉPONSE LYMPHOPÉNIQUE COMME MOYEN D'ÉTUDE DU STRESS ALLERGIQUE CHEZ LE LAPIN SYPHILISÉ

CHAPITRE PREMIER

CHOIX DE LA RÉPONSE LYMPHOPÉNIQUE COMME MOYEN D'ÉTUDE DU STRESS ALLERGIQUE CHEZ LE LAPIN SYPHILISÉ

Pour l'étude expérimentale du stress allergique sur le Lapin syphilisé, nous ne pouvions pas faire appel à la variation du taux des polynucléaires éosinophiles. En effet, le liquide de DUNGER qui, chez l'Homme, colore électivement les polynucléaires éosinophiles, colore ici à la fois les polynucléaires éosinophiles vrais et les polynucléaires amphophiles. Il n'existe pas, du moins à notre connaissance, de liquide permettant la numération élective des polynucléaires éosinophiles chez le Lapin.

Dans un premier temps, voyons si nous pouvons faire appel aux variations des polynucléaires amphophiles. En raison du taux faible des polynucléaires éosinophiles (*),

(*) E. HAAM [14] donne pour le Lapin la formule sanguine suivante :

Polynucléaires amphophiles	39,10 p. 100
Petits lymphocytes	53,15 —
Grands lymphocytes	2,55 —
Mononucléaires	0,43 —
Polynucléaires éosinophiles	1,12 —
— basophiles	3,58 —
Eléments non identifiables	0,07 —

le liquide de Dunger permet une numération approchée des polynucléaires amphophiles.

Soit un premier groupe de deux lapins; chez le premier lapin, nous suivons les variations physiologiques du taux des polynucléaires amphophiles (nombre de cellules par millimètre cube de sang), et cela pendant sept heures à raison d'une numération toutes les heures; nous faisons de même pour le deuxième lapin, mais après une injection d'histamine (injection intraveineuse de 450 γ de chlorhydrate d'histamine). Nous obtenons deux courbes sans aucune différence caractéristique : dans les deux cas, le taux des polynucléaires amphophiles subit des augmentations considérables (fig. 1).

Soient deux autres lapins, auxquels nous injectons le même volume d'une solution protéique, mais l'un des lapins a été au préalable sensibilisé à cette solution protéique; là encore, les deux courbes obtenues ne montrent aucune différence caractéristique (fig. 2).

Les polynucléaires amphophiles ne nous permettent donc pas de savoir s'il y a eu stress ou non.

Signalons qu'au cours de notre expérimentation nous avons obtenu, pour les polynucléaires amphophiles, les courbes les plus variées, et aucune systématisation n'a été possible. Il semble cependant que, chez les animaux ayant subi un stress allergique intense, les amphophiles aient une tendance à l'augmentation plus marquée que chez les animaux témoins.

Voyons à présent si nous pouvons faire appel à un autre groupe d'éléments figurés du sang : les lymphocytes.

Reprenons les deux groupes de lapins étudiés précédemment et pour lesquels nous avions pris soin de déterminer également les variations du taux lymphocytaire (nombre de cellules par millimètre cube de sang). Les courbes obtenues (fig. 3 et 4) nous montrent d'une façon nette que le stress (soit histaminique, soit allergique) se manifeste par une lymphopénie intense et durable.

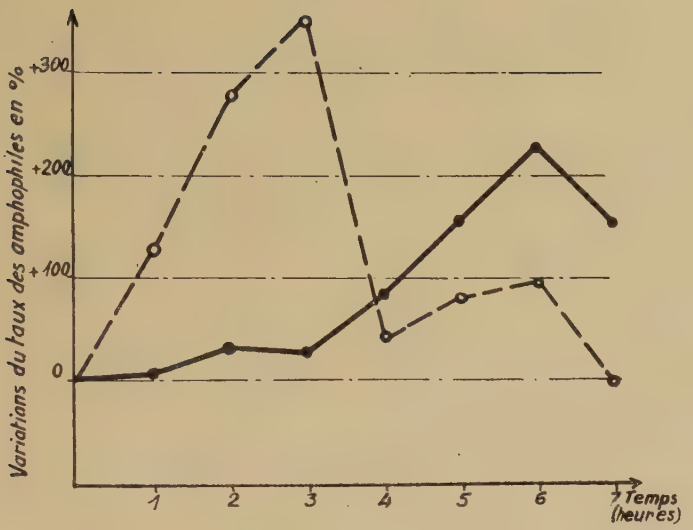

FIG. 1.

Variations du taux des polynucléaires amphophiles chez un lapin au repos (trait plein) et chez un lapin ayant reçu une injection d'histamine (pointillé).

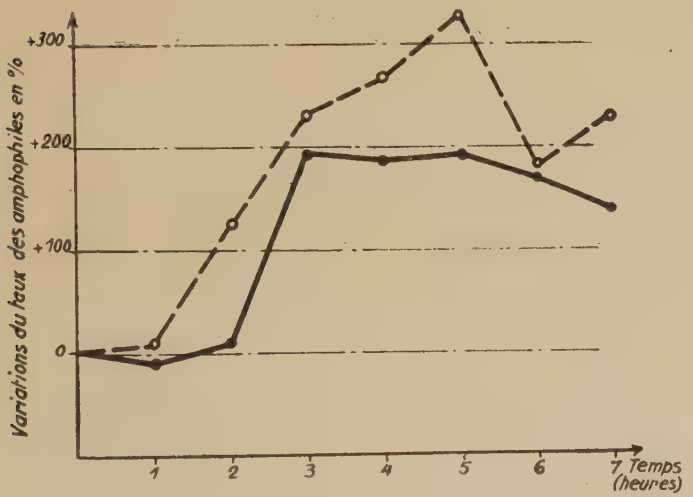

FIG. 2.

Variations du taux des polynucléaires amphophiles après injection d'un antigène protéique à un lapin non sensibilisé (trait plein) et à un lapin sensibilisé (pointillé).

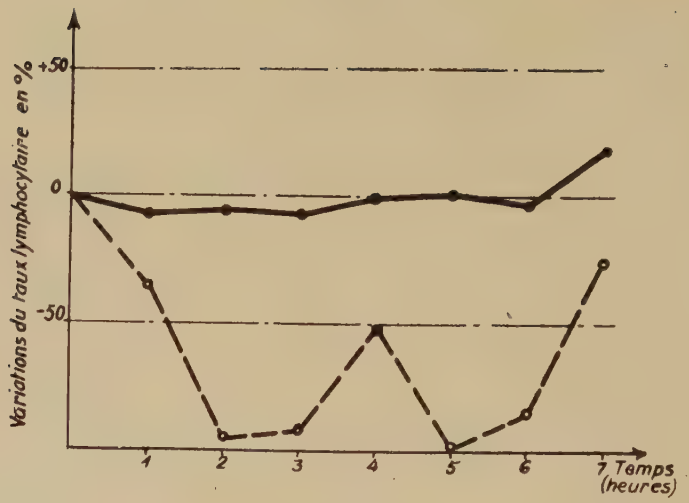

FIG. 3.

Variations du taux lymphocytaire chez un lapin au repos (trait plein) et chez un lapin ayant reçu une injection d'histamine (pointillé).

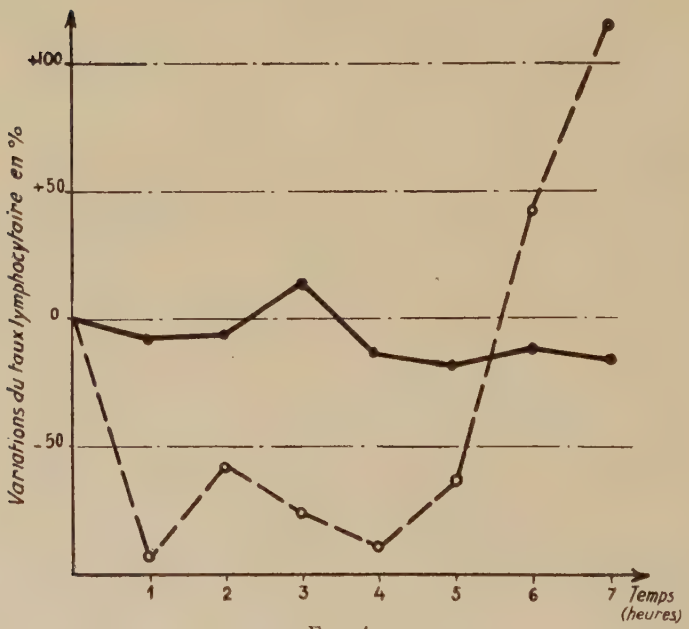

FIG. 4.

Variations du taux lymphocytaire après injection d'un antigène protéique à un lapin non sensibilisé (trait plein) et à un lapin sensibilisé (pointillé).

Or, nous savons maintenant — de nombreux travaux, sur lesquels nous reviendrons page 59, l'ont précisé — que le stress, quelle que soit sa nature, s'accompagne d'une atrophie brutale et d'une sidération mitotique au niveau des ganglions lymphatiques et du thymus. Il s'ensuit une lymphopénie intense : la « lymphopenic response » de Dougherty et White [8].

Nous nous sommes alors proposé d'étudier le stress allergique chez le lapin syphilisé en nous basant sur cette réponse lymphopénique.

Nous verrons aux chapitres suivants que les réponses lymphopéniques que nous avons obtenues affectent des types variés. Parfois, le taux lymphocytaire décroît régulièrement pour revenir ensuite à la valeur initiale; mais, très souvent, et surtout pour les stress intenses, la réponse se fait en deux ou même trois temps, chaque chute étant suivie d'une élévation parfois importante. Nous verrons aussi qu'il peut y avoir, lors de tels stress, une disparition totale des lymphocytes circulants. Nous envisagerons (page 61) diverses hypothèses à ce sujet.

Principe de la numération

Nous avons imaginé, pour déterminer le taux lymphocytaire, un procédé de numération en quelque sorte « différentiel » qui nous semble plus précis que le procédé habituel, basé sur le taux des leucocytes totaux et sur la formule sanguine déterminée au même moment.

Nous pratiquons simultanément deux numérations, l'une avec le liquide de Hayem (qui colore tous les leucocytes), et l'autre avec le liquide de Dunger (qui colore à la fois les polynucléaires éosinophiles et les polynucléaires amphophiles); la différence entre les deux valeurs trouvées correspond d'une façon approchée au taux des lymphocytes. L'erreur due à la présence des monocytes et des polynucléaires basophiles est relativement faible. Nous verrons d'autre part (page 62) que la variation des mono-

cytes au cours du stress semble proportionnelle à celle des lymphocytes.

En employant ce procédé de numération, les variations physiologiques du taux lymphocytaire ne dépassent pas 20 p. 100.

Technique de numération

Le sang est prélevé à la veine marginale de l'oreille; il doit couler librement. Nous employons la pipette-mélangeur de Potain au 1/10, et cela pour les deux liquides de numération et en réalisant soit une dilution au 1/10, soit au 1/20, suivant la richesse en éléments figurés.

La lecture est faite dans la cellule de Mallassez. Nous déterminons la somme des cellules déposées dans les vingt-cinq rectangles quadrillés de la cellule, et cela pour les deux liquides. La différence entre les deux numérations est multipliée par un coefficient convenable qui nous donne le nombre de lymphocytes par millimètre cube de sang; la dilution employée étant soit le 1/10, soit le 1/20 et chaque rectangle quadrillé de la cellule étant la base d'un prisme de 1/100 mm^3, ce coefficient sera soit 40, soit 80.

Avant chaque injection (soit de pénicilline, de streptomycine, d'antigène tréponémique), nous effectuons deux numérations témoins, à une heure d'intervalle, et la moyenne des deux sert comme base de calcul. Après l'injection, les numérations sont pratiquées d'heure en heure, et cela jusqu'à la septième heure, heure à laquelle la résultante lymphopénique du stress s'épuise en général.

Interprétation des résultats

Pour chaque test nous avons dressé une courbe qui indique les variations du taux lymphocytaire (pourcentage) en fonction du temps. Nous avons choisi pour toutes ces courbes les mêmes coordonnées.

Afin de mieux pouvoir rapporter nos résultats, nous

avons déterminé pour chaque test la surface de lymphocytose et la surface de lymphopénie que détermine le tracé de la courbe. Pour certains tests, le tracé de la courbe détermine les deux surfaces; pour d'autres, il n'en détermine que l'une ou l'autre.

Pour tous les tests, ces surfaces ont été calculées selon les mêmes modalités, et à chacune d'entre elles a donc pu être attribué un indice; c'est cet indice qui figure dans nos tableaux, sous forme d'une bande blanche pour les surfaces de lymphocytose, et d'une bande noire pour les surfaces de lymphopénie.

Voici, à titre d'exemple, les surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues pour les lapins des figures 3 et 4 (page 32).

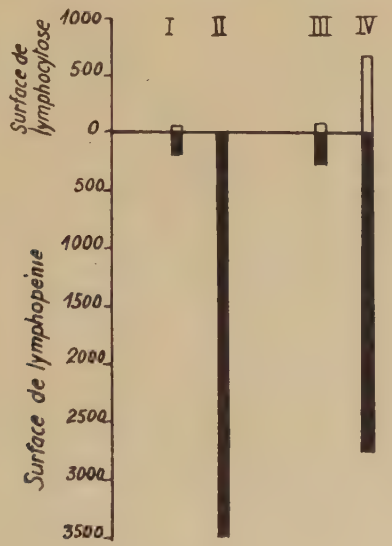

TABLEAU I.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues :

I. — Chez un lapin au repos.
II. — Après injection d'histamine à un lapin.
III. — Après injection d'un antigène protéique à un lapin non sensibilisé.
IV. — Après injection du même antigène, mais à un lapin sensibilisé au préalable.

Pour apprécier l'intensité d'une réponse lymphopénique, il faut tenir compte à la fois de la chute maximum du taux lymphocytaire et de la surface de lymphopénie. Nous admettons qu'il y a réponse si la chute maximum du taux lymphocytaire dépasse 30 p. 100 et si la surface de lymphopénie dépasse l'indice 500.

Nous donnons, à la fin de notre travail, un tableau qui indique pour chaque animal le protocole expérimental suivi, ainsi que les résultats obtenus.

CHAPITRE II

RÉPONSE LYMPHOPÉNIQUE APRÈS INJECTION DE PÉNICILLINE A DES LAPINS SYPHILISÉS

Nous allons étudier dans ce chapitre le stress allergique après injection de pénicilline au lapin syphilisé, pensant que chez celui-ci, tout comme chez l'homme syphilitique, la pénicilline met en liberté une quantité massive d'antigènes tréponémiques du fait de son pouvoir tréponémolytique. Ces antigènes vont s'unir brutalement aux anticorps spécifiques élaborés par le lapin vis-à-vis des tréponèmes.

Nos animaux furent syphilisés par inoculation intratesticulaire de *Treponema pallidum* souche Nichols. Nous avons utilisé la pénicilline G cristallisée (sel de sodium) en solution dans de l'eau physiologique. Elle fut injectée par voie intramusculaire, les doses allant de 5.000 à 100.000 u.

Tous les lapins testés avaient un poids voisin de 2,5 kg.

La teneur en réagine a été déterminée à l'aide de la réaction de Kline; l'antigène était à base de cardiolipide.

Injection de pénicilline au Lapin syphilisé

Chez tout lapin syphilisé et non stérilisé, une injection de pénicilline (5.000 u. à 100.000 u.) provoque une réponse lymphopénique (fig. 5).

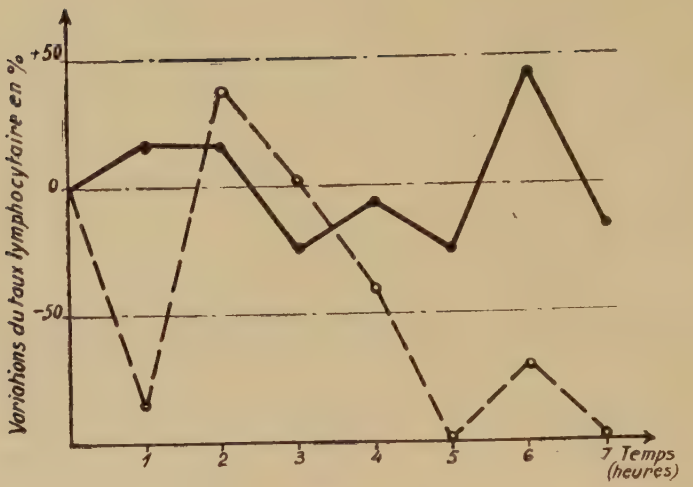

Fig. 5.

Variations du taux lymphocytaire après injection de pénicilline à un lapin normal (lapin 28, trait plein) et à un lapin syphilisé (lapin 7, pointillé).

Sur les vingt et un tests effectués, il n'y eut qu'un seul cas négatif : le lapin 17 (taux en réagine : 1/8) qui reçut 5.000 u. de pénicilline (surface lymphopénique : 315; chute maximum du taux lymphocytaire : — 29 p. 100). Les vingt autres tests seront étudiés en détail ci-dessous.

Injection de pénicilline au Lapin normal

Deux lapins reçurent une injection de 80.000 u.; un troisième lapin reçut deux injections de 80.000 u., à cinq jours d'intervalle.

Les quatre tests furent négatifs (tableau II) : les chutes maxima du taux lymphocytaire ne dépassèrent pas 25 p. 100, et les surfaces lymphopéniques restèrent inférieures à 500 (fig. 5).

Le cas du lapin 28 nous démontre, d'autre part, qu'une injection de 80.000 u. ne sensibilise pas l'animal vis-à-vis de la pénicilline. Nous retrouverons ultérieurement (p. 47).

des cas analogues. Ainsi, nous sommes en droit d'effectuer des tests répétés à la pénicilline sur le même animal, et cela sans devoir craindre une superposition du stress allergique syphilitique et de phénomènes de sensibilisation à la pénicilline.

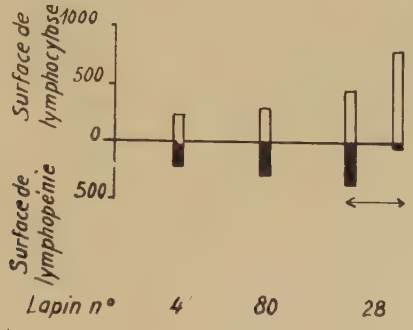

Tableau II.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues après injection de 80.000 u. de pénicilline à trois lapins normaux; le lapin 28 a subi deux tests, à cinq jours d'intervalle.

Enfin, nous constatons que, pour ce même lapin 28, les surfaces de lymphocytose sont relativement grandes. Nous retrouverons cette tendance de la pénicilline à provoquer une lymphocytose (en dehors de tout stress) chez beaucoup de nos animaux témoins. La lymphopénie observée ne sera donc que plus spécifique du stress allergique.

Une dernière constatation s'impose. On pourrait en effet nous objecter que la pénicilline est, peut-être, douée d'un pouvoir lytique également vis-à-vis de germes saprophytes divers qu'héberge tout organisme animal (par exemple les germes intestinaux) et auxquels cet organisme pourrait être sensibilisé. Or, nous voyons, sur nos animaux témoins, que cette lyse, si elle existe, n'a provoqué aucune réponse lymphopénique, donc n'a abouti à aucun stress. La lymphopénie obtenue chez le lapin syphilisé après injection

de pénicilline apparaît donc comme spécifique de l'infestation syphilitique.

Influence de la dose de pénicilline injectée et du taux en réagine sur la réponse lymphopénique

Nous avons injecté, à cet effet, des doses croissantes de pénicilline (5.000 u. à 100.000 u.) à quinze lapins dont les sérums avaient des teneurs variables en réagine. Ces lapins n'avaient jamais subi jusque là d'injection de pénicilline. Les résultats figurent au tableau III (surfaces de lympho-

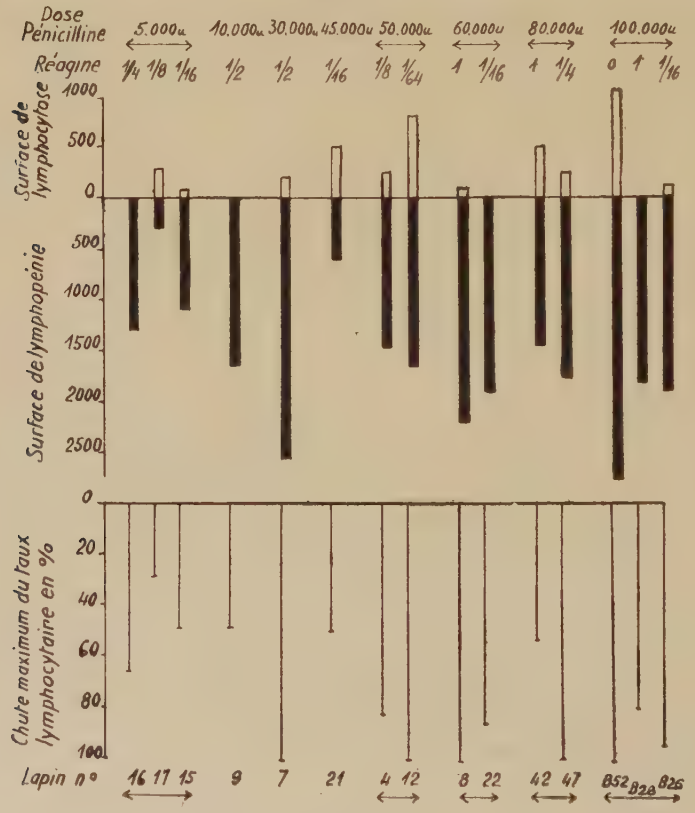

Tableau III.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues chez quinze lapins syphilisés ayant des teneurs en réagine variables et testés avec des doses croissantes de pénicilline.

cytose et de lymphopénie, chute maximum du taux lymphocytaire).

a) *Influence de la quantité de pénicilline injectée.* — Les surfaces lymphopéniques ainsi que les chutes maxima sont moins importantes pour les doses de 5.000 u. que pour les doses dépassant 10.000 u., mais cette dose une fois dépassée, les réponses lymphopéniques ne semblent plus influencées par la quantité de pénicilline injectée.

b) *Influence de la teneur en réagine.* — Nous n'avons pu mettre en évidence aucune influence de la teneur en réagine. Pour des mêmes doses de pénicilline on peut observer dans certains cas des réponses proportionnelles à la teneur en réagine, et le phénomène inverse dans d'autres cas (exemple : les doses de 60.000 u. et de 80.000 u.).

Ces faits nous semblent dus essentiellement :

1° D'une part, à la notion du terrain : chaque organisme possède une susceptibilité variable vis-à-vis du stress (des expériences d'immunité passive le démontrent nettement) ;

2° D'autre part, au fait que le stress allergique produit par la pénicilline fait appel à la totalité des anticorps antitréponémiques élaborés par l'organisme syphilitique; or, le taux en réagine ne reflète aucunement le taux — que nous ignorons — des autres anticorps circulants. Tel lapin avec une teneur faible en réagine peut avoir des taux élevés en anticorps antiprotidiques et antipolyosidiques, et inversement.

Cela se trouve illustré nettement par le cas du lapin B 52, testé le dix-huitième jour après l'inoculation, avec 100.000 u. de pénicilline. Alors que la réagine n'était pas encore décelable dans son sérum, la réponse lymphopénique fut cependant très intense. Huit jours après, la réagine était décelable jusqu'à la dilution 1/4. Dans ce cas, la réponse lymphopénique était due à la présence d'anticorps antitréponémiques autres que la réagine.

Or, on connaît également, en clinique humaine, des cas de réactions d'Herxheimer après injection de pénicilline à des sujets syphilitiques à la phase présérologique [36].

Influence de l'ancienneté de l'infestation sur la réponse lymphopénique

Nous n'avons pu mettre en évidence aucune influence de l'ancienneté de l'infestation sur l'intensité de la réponse lymphopénique.

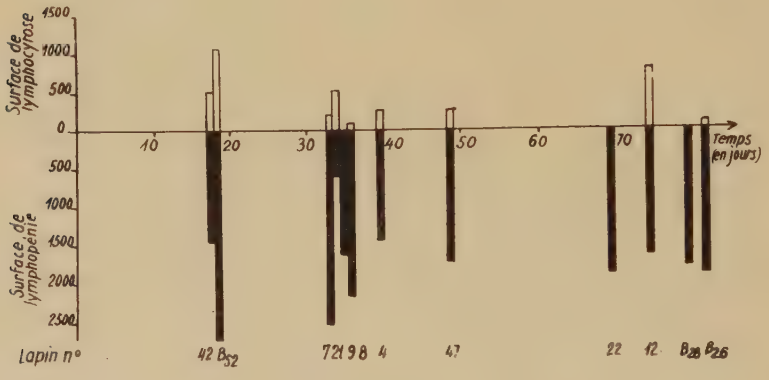

Tableau IV.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie des lapins du tableau III, en fonction de l'ancienneté de l'infestation syphilitique.

Les quinze lapins du tableau III furent testés après des durées d'infestation variables : du dix-septième au quatre-vingt-deuxième jour après l'inoculation (tableau IV). Nous voyons que le lapin 42, testé le dix-septième jour (taux en réagine : 1), et le lapin B 52, testé le dix-huitième jour (la réagine n'étant pas encore décelable dans le sérum) accusent déjà des réponses lymphopéniques intenses. Il en est encore de même pour le lapin B 28, testé le quatre-vingtième jour (taux en réagine : 1) et du lapin B 26 testé le quatre-vingt-deuxième jour (taux en réagine : 1/16).

Au tableau IV ne figurent pas les lapins 15, 16 et 17, étant donné que ces animaux n'ont reçu que des doses de 5.000 u. de pénicilline.

Il aurait été intéressant de préciser à partir de quel jour de l'infestation apparaît la possibilité de l'obtention d'une réponse lymphopénique par la pénicilline.

Injections répétées de pénicilline au Lapin syphilisé

Les lapins 15, 16 et 17, qui furent testés une première fois avec 5.000 u., subirent un second test avec des doses fortes de pénicilline.

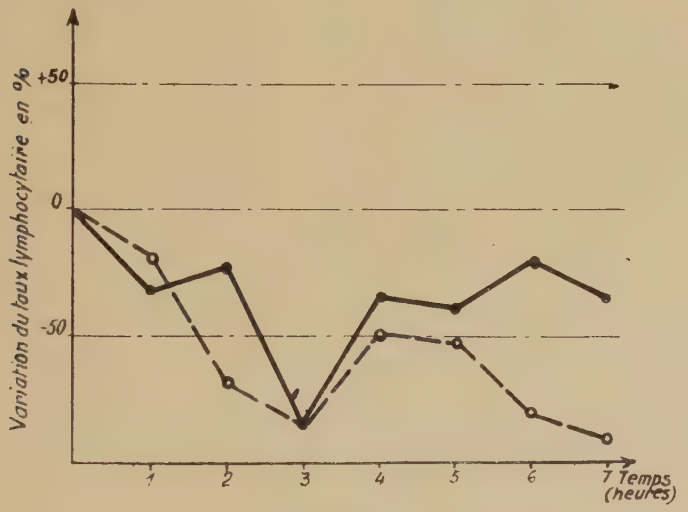

Fig. 6.

Variations du taux lymphocytaire chez un lapin (lapin 22) ayant subi deux tests avec des doses fortes de pénicilline à quatre jours d'intervalle, la première dose (trait plein) agissant en quelque sorte à la façon d'une injection de rappel.

Le lapin 22, testé une première fois avec 60.000 u., fut retesté quatre jours après avec 75.000 u. (fig. 6). Enfin, le lapin 21, testé une première fois avec 45.000 u., subit un deuxième test avec 75.000 u. sept jours après, puis un troisième test avec 80.000 u. quatre jours après le deuxième.

Les résultats (tableau V) montrent nettement que les doses faibles (5.000 u. de pénicilline) ont désensibilisé l'animal : l'injection massive de pénicilline faite quelques jours

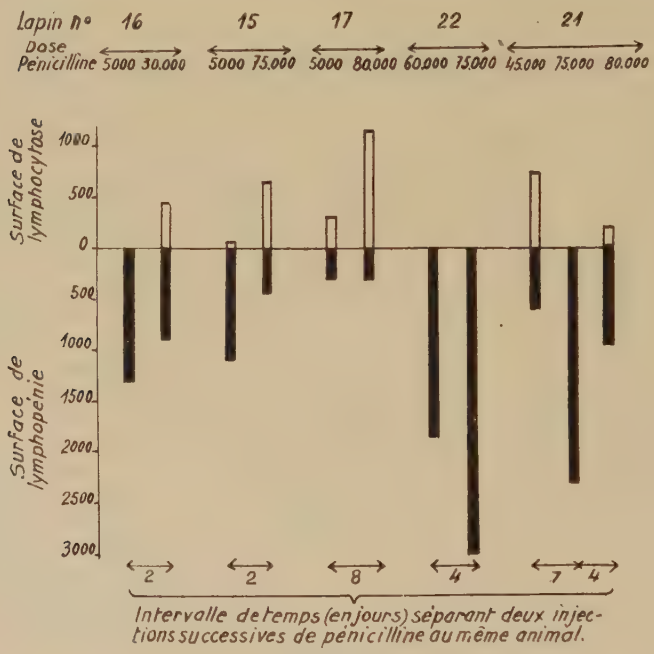

Tableau V.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues après des injections répétées de pénicilline à un même lapin syphilisé.

après ne réalise plus qu'un stress minime. Les doses faibles ont été suffisantes pour amener la saturation d'une partie des anticorps de l'animal, mais insuffisantes pour agir à la façon d'une injection de rappel (en exacerbant l'élaboration des anticorps par une mise en liberté massive d'antigènes tréponémiques) ; c'est ce que réalisent, au contraire, les fortes doses de pénicilline : le deuxième stress est plus intense que le premier.

Il ressort, d'autre part, de ces résultats que les fortes doses de pénicilline G sodique employées ici (45.000 u.,

60.000 u. et 75.000 u.) ne sont nullement stérilisantes pour le lapin syphilisé, puisque des injections de pénicilline pratiquées quelques jours plus tard déclenchent encore un stress intense (*).

Injection de pénicilline au lapin syphilisé après stérilisation

Les animaux furent stérilisés par deux préparations de pénicilline - retard (P. A. M. et Aqua-péni-quinyl), à raison d'une injection de 300.000 u. par jour pendant deux jours consécutifs.

Chez tout lapin syphilisé ayant subi ce traitement, on constate une diminution rapide du taux de réagine, et celle-ci n'est finalement plus décelable dans le sérum.

Chez des lapins syphilisés n'ayant pas subi un tel traitement, la réagine persiste, souvent à des taux considérables.

On peut donc admettre que la dose de pénicilline - retard mentionnée ci-dessus est stérilisante pour le lapin syphilisé.

a) *Cas de Lapins syphilitiques stérilisés à sérologie négativée.* — Le lapin 12, chez lequel on a pratiqué un premier test à la pénicilline, subit ensuite un traitement stérilisant à la pénicilline - retard. Neuf mois plus tard, alors que la réagine n'était plus décelable dans son sérum, il subit un nouveau test à la pénicilline (80.000 u.) ; ce test s'avéra négatif (tableau VI et fig. 7).

b) *Cas de Lapins syphilisés stérilisés à sérologie encore positive.* — Les lapins B 49, B 27 et 8 furent testés respectivement le troisième, dix-huitième et trente-cinquième

(*) Les doses de pénicilline citées ci-dessus correspondraient, pour un homme adulte, à plus de 1.000.000 d'unités de pénicilline G sodique. Or, des travaux conduits sur le plan clinique ont montré que cette dose n'est pas stérilisante : elle réalise une pénicillinémie très intense, mais de courte durée (*cf.* l'observation XV que nous rapportons dans la première partie de notre travail). Au contraire, une même dose de pénicilline-retard peut être stérilisante : la pénicillinémie, quoique n'atteignant jamais une valeur très élevée, s'étale sur un temps bien plus long; or, c'est de ce dernier qu'est fonction l'action stérilisante de la pénicilline.

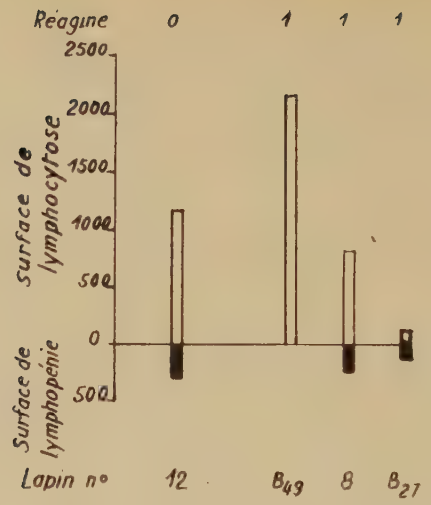

TABLEAU VI.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues après injection de pénicilline à des lapins syphilisés, mais stérilisés au préalable.

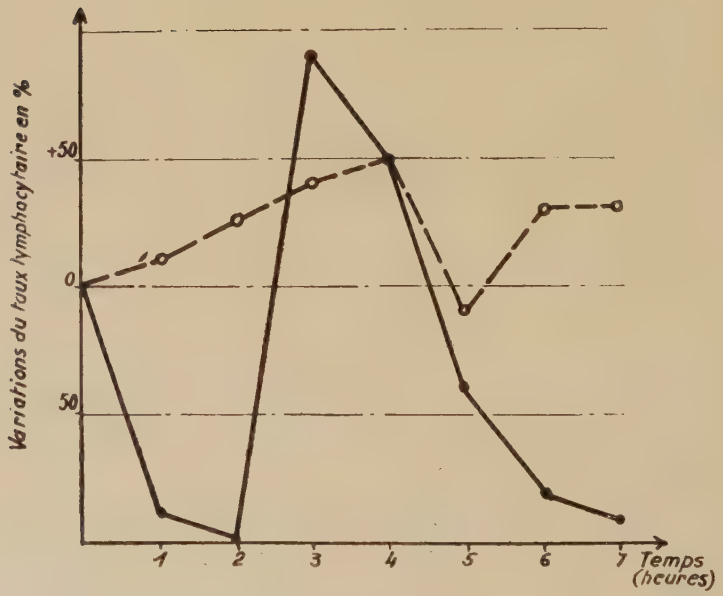

FIG. 7.

Variations du taux lymphocytaire chez un lapin (lapin 12) ayant subi deux tests à la pénicilline : le premier au cours de l'infestation syphilitique (trait plein), le deuxième neuf mois après la stérilisation (pointillé).

jour après leur stérilisation, alors que la réagine était encore décelable à la dilution 1.

Pour ces trois lapins, l'injection d'une dose massive de pénicilline ne fut suivie d'aucune réponse lymphopénique (tableau VI).

L'injection de pénicilline à un lapin syphilisé stérilisé n'aboutit donc à aucun stress, et cela aussi bien chez un animal encore producteur d'anticorps que chez un animal n'en produisant plus.

L'absence de réponse lymphopénique pour tous ces lapins nous confirme, d'autre part, que les animaux ne se sont pas sensibilisés vis-à-vis de la pénicilline *(cf.* p. 38).

Réponse lymphopénique après injection de streptomycine et de pénicilline au lapin syphilisé

Nous nous proposions de confirmer expérimentalement l'absence de pouvoir tréponémolytique de la streptomycine.

Il fallait pour cela montrer qu'une injection intramusculaire de streptomycine à un lapin syphilisé n'est suivie d'aucune réponse lymphopénique, alors qu'une injection de pénicilline faite au même animal déclenche une réponse typique. Nous avons employé pour les deux antibiotiques des doses massives : 250 mg pour la streptomycine, 100.000 u. pour la pénicilline.

Les lapins B 26, B 28 et B 52 furent testés dans un premier temps par la streptomycine, puis un ou deux jours plus tard par la pénicilline.

Les résultats (tableau VII, fig. 8) furent en accord avec nos prévisions; seule l'injection de pénicilline est suivie d'une réponse lymphopénique. Celle-ci fut intense pour les trois lapins, surtout pour le lapin B 52, testé en phase pré-sérologique.

Ces résultats permettent également de réfuter, par un deuxième argument, l'objection soulevée page 39 : la lyse des germes saprophytes banaux (qui peut être produite ici par la streptomycine) n'aboutit pas au stress.

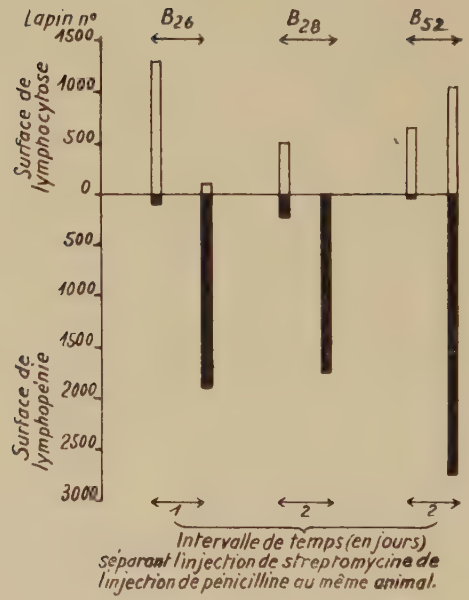

TABLEAU VII.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues chez trois lapins recevant successivement une injection de streptomycine puis, vingt-quatre à quarante-huit heures après, une injection de pénicilline.

Nous constatons au contraire que la streptomycine, comme d'ailleurs la pénicilline chez les animaux témoins, a tendance à produire une lymphocytose chez le Lapin, du moins pour les doses massives employées.

L'absence de pouvoir tréponémolytique de la streptomycine que nous avons ainsi confirmée est pleinement en accord avec certaines observations de clinique humaine. PÉRIN et CARTEAUD [35] rapportent le cas d'un malade tuberculeux soumis à un traitement prolongé par la streptomycine, à raison d'une injection quotidienne de 1,5 g; au cours de ce traitement apparaît, après un contage, une syphilis primo-secondaire typique. Un cas tout à fait

analogue a été constaté dernièrement dans le service du Professeur Joulia. Enfin, rappelons notre propre observa-

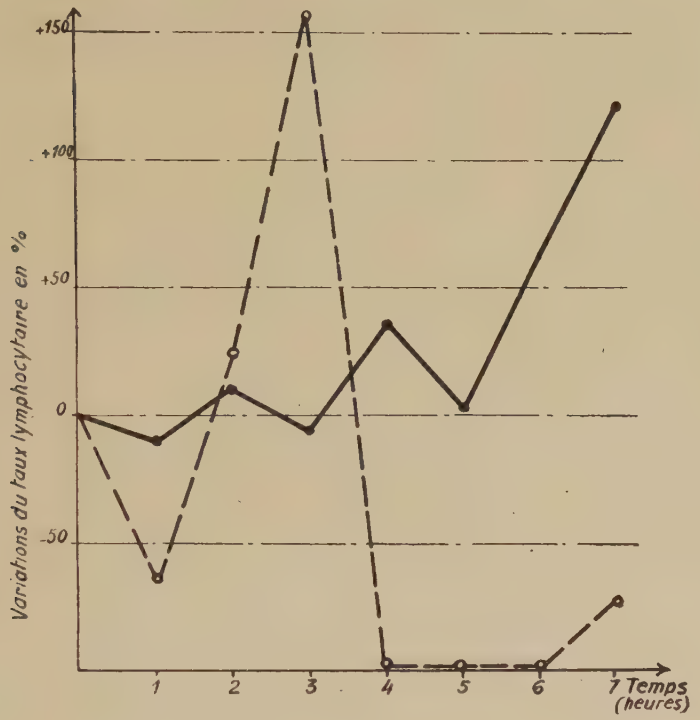

Fig. 8.

Variations du taux lymphocytaire chez un lapin syphilisé (lapin B 52) après injection de streptomycine (trait plein) et après injection, trois jours après, de pénicilline (pointillé).

tion XII qui figure dans la première partie de notre travail.

*
**

Nous avons également appliqué notre technique de la recherche de la réponse lymphopénique au cyanure de mercure. Nous avons injecté à deux lapins syphilisés (B 54 et B 60) 0,5 mg (*) de ce produit, par voie intraveineuse;

(*) Dose qui correspondrait sensiblement à 1 cg pour un homme adulte.

dans les deux cas, l'injection ne fut suivie d'aucune réponse lymphopénique, ce qui nous permet de penser que le cyanure de mercure ne possède pas de pouvoir tréponémolytique, du moins intense, comme c'est le cas de la pénicilline.

CONCLUSIONS

La recherche de la réponse lymphopénique après injection de pénicilline constitue donc un test absolument fidèle pour la mise en évidence d'une infestation syphilitique évolutive chez le Lapin.

La réponse lymphopénique ainsi obtenue n'est influencée ni par la quantité de pénicilline injectée (du moins pour des doses allant de 10.000 u. à 100.000 u.), ni par le taux en réagine de l'animal testé, ni par l'ancienneté de l'infestation.

Enfin, nous avons pu confirmer, grâce à notre test lymphopénique, que la streptomycine, à l'encontre de la pénicilline, est dénuée de pouvoir tréponémolytique,

CHAPITRE III

RÉPONSE LYMPHOPÉNIQUE APRÈS INJECTION D'UN ANTIGÈNE TRÉPONÉMIQUE DE CULTURE AU LAPIN SYPHILISÉ

Dans ce chapitre, nous allons étudier le stress allergique provoqué par l'injection d'un antigène tréponémique de culture au Lapin syphilisé (stress allergique *direct*).

Nous pensions d'abord utiliser comme antigène *Treponema pallidum*, en partant de l'orchite aiguë du Lapin. Marshak et Rothman [26], aux U. S. A., ont déjà préparé un tel antigène, avec lequel ils pratiquèrent des tests cutanés chez des malades syphilitiques et chez des sujets normaux; ces auteurs trouvèrent la réaction positive seulement dans les cas de syphilis tertiaire et de syphilis congénitale (11 cas). Ils pensent en pouvoir conclure que l'allergie syphilique n'existe que dans la syphilis tertiaire et dans la syphilis congénitale. Or, nous avons pu montrer, au chapitre précédent, que l'allergie syphilitique apparaît dès les premières semaines de l'infestation; ce sont simplement ses modalités d'apparition qui varient au cours des différents stades de l'affection, ce qui explique les résultats des deux auteurs américains.

Nous avons testé 26 lapins en leur injectant par voie intradermique l'antigène préparé à partir de l'orchite

aiguë du Lapin. Nous avons obtenu des réponses lymphopéniques nettes chez les lapins syphilisés, mais aussi, dans quelques cas, chez les lapins normaux; pour ces derniers, cependant, les réponses furent bien moins intenses. Nous pensons que le stress aspécifique, non allergique, qui s'ajoute ainsi au stress allergique vrai est dû à un apport de protéines testiculaires dénaturées par l'agitation lors de l'extraction des tréponèmes. Il n'est pas exclu, d'autre part, que nous ayons entraîné des antigènes tissulaires, antigènes qui sont propres à chaque animal et qui peuvent être comparés aux antigènes A, B et AB que supportent les hématies humaines; ces antigènes ont pu, ainsi, être responsables de stress allergiques propres.

Nous avons donc abandonné cet antigène et nous nous sommes adressé au tréponème de la souche Reiter cultivée sur milieu de Brewer.

Rappelons que c'est Noguchi qui réussit le premier, en 1911, à cultiver le Tréponème; il fut aussi le premier à utiliser des extraits de ses cultures pour pratiquer des tests cutanés sur des malades syphilitiques [31]. Ces extraits tréponémiques de culture furent peu à peu abandonnés, devant le nombre croissant de fausses réactions positives obtenues chez des non syphilitiques [19].

Préparation de notre antigène tréponémique

Le milieu de Brewer *(fluid thioglycolate medium)*, additionné de 10 p. 100 de sérum de Lapin, est ensemencé, recouvert d'une couche d'huile de paraffine, puis mis à l'étuve à 37°. La croissance atteint son maximum du septième au dixième jour; l'examen au microscope à fond noir ou à contraste de phases montre la présence de nombreuses formes longues (20 à 22 μ) à spires plus lâches, ainsi que des formes rondes de taille parfois considérable.

Le dixième jour, le milieu est centrifugé à 10.000 tours à la minute. Le culot renfermant les tréponèmes est ensuite lavé trois fois en eau physiologique. Le culot ainsi lavé est

mis en suspension dans deux volumes d'eau physiologique et porté à la chambre froide à — 25°. Le mélange une fois solidifié et refroidi est ensuite décongelé lentement et simultanément broyé, puis recongelé à — 25°; cette opération a été répétée dix fois, cela afin de faire éclater les corps tréponémiques et de faire passer leurs antigènes dans le liquide de cryolyse.

Le mélange ainsi traité est finalement centrifugé à 2.000 tours à la minute. Le liquide surnageant, qui est légèrement opalescent, constitue notre solution d'antigènes tréponémiques.

Poids sec : 0,72 p. 100.

Analyse électrophorétique des constituants protidiques. — Notre solution antigénique s'est révélée de constitution non homogène à l'électrophorèse; celle-ci a, d'autre part, montré la présence de protéines ayant perdu la possibilité de s'ioniser et donc de pouvoir se déplacer dans un champ électrique; il s'agit de protéines dénaturées au point de vue électrophorétique, mais non sans doute au point de vue antigénique.

Voie d'introduction de l'antigène tréponémique

Nous avons injecté, dans un premier temps, 1 cm³ de la solution antigénique à deux lapins syphilitiques et à deux lapins normaux par voie intradermique. Pour les premiers, nous avons obtenu des réponses lymphopéniques d'intensité moyenne; chez les lapins normaux, notre antigène provoqua une lymphocytose considérable.

Nous pensions alors pouvoir arriver à des résultats plus nets en employant la voie intraveineuse (veine marginale de l'oreille). C'est cette voie que nous avons utilisée constamment. Nous avons injecté, pour tous nos tests, 1 cm³ de solution antigénique.

Injection de l'antigène tréponémique a des lapins syphilisés

Nous avons injecté l'antigène tréponémique aux lapins B 25, B 21 et B 9, respectivement le vingtième, trente-cinquième et quarantième jour après leur inoculation. Les surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues figurent au tableau VIII; y figure aussi le taux de réagine pour chaque animal.

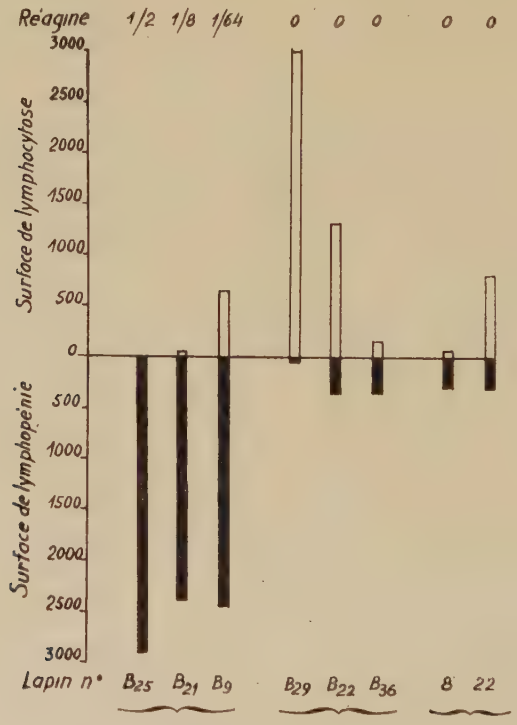

Tableau VIII.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues après injection de l'antigène tréponémique à des lapins syphilisés, à des lapins normaux et à des lapins syphilisés stérilisés à sérologie négativée.

Nous constatons que les réponses lymphopéniques sont très intenses (voir aussi fig. 9). Celles-ci ne sont influencées ni par le taux en réagine, ni par l'ancienneté de l'infestation. Nous trouvons là une analogie avec le stress allergique indirect.

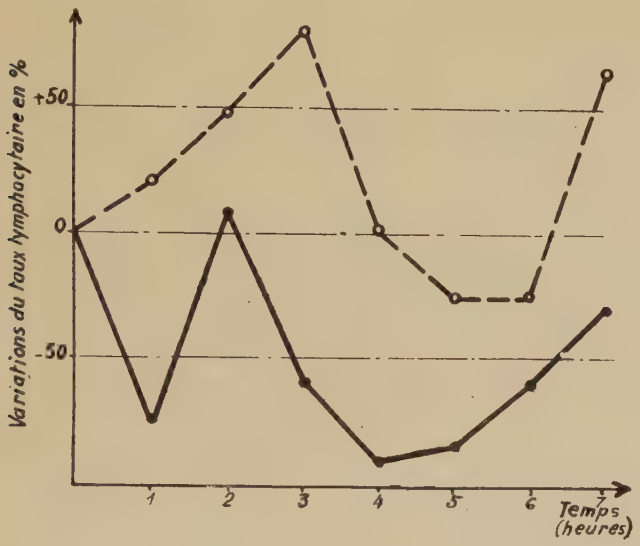

Fig. 9.

Variations du taux lymphocytaire après injection d'antigène tréponémique à un lapin syphilisé (lapin B 25, trait plein) et à un lapin normal (lapin B 22, pointillé).

Nous avons injecté notre antigène également à deux lapins syphilisés, mais à la dose de 1 cm³ dilué au 1/10. Ces deux lapins (27 et B 55) subirent encore un stress, mais moins intense (surfaces de lymphopénie : 1.447 et 780).

L'intensité de la réponse lymphopénique semble donc être influencée par la quantité d'antigène introduite dans l'organisme syphilisé.

Injection de l'antigène tréponémique a des lapins normaux

Trois lapins normaux B 22, B 29 et B 36 furent testés avec notre antigène, et nous n'avons obtenu chez eux aucune réponse lymphopénique (tableau VIII, fig. 9). Notons la lymphocytose intense produite chez le lapin B 29.

Injection de l'antigène tréponémique au lapin syphilisé, après stérilisation

a) *Cas de lapins syphilisés stérilisés à sérologie négativée.* — Les lapins 8 et 22, chez lesquels nous avions pratiqué des tests à la pénicilline au cours de l'infestation syphilitique, subirent ensuite un traitement stérilisant. Respectivement douze et six mois après, alors que la réagine n'était plus décelable dans leur sérum, ils furent testés avec notre antigène. Pour les deux animaux, l'injection de l'antigène tréponémique ne fut suivie d'aucune réponse lymphopénique (tableau VIII).

b) *Cas de lapins syphilisés stérilisés à sérologie encore positive.* — Nous voulions montrer que, chez de tels animaux, seul le stress allergique direct pouvait encore être déclenché.

Le lapin B 31 fut testé deux fois par l'antigène tréponémique, respectivement le troisième et le cinquième jour après le traitement stérilisant (teneur en réagine : 1/4).

Le lapin B 49 fut testé le troisième jour après le traitement stérilisant, par 100.000 u. de pénicilline, et le cinquième jour par l'antigène tréponémique (teneur en réagine : 1).

Le lapin B 27 fut testé le dix-huitième jour après le traitement stérilisant, par l'antigène tréponémique, le vingtième jour par 100.000 u. de pénicilline et, enfin, le vingt-deuxième jour, à nouveau par l'antigène tréponémique (teneur en réagine : 1).

Les résultats obtenus (tableau IX et fig. 10 pour le lapin B 49) montrent que, chez ces animaux, l'injection de l'antigène tréponémique est suivie d'une réponse lymphopénique, alors que l'injection de pénicilline ne l'est jamais.

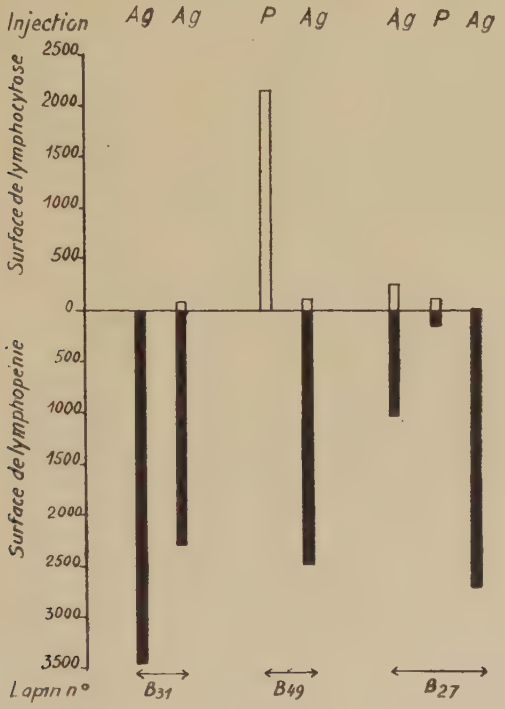

TABLEAU IX.

Surfaces de lymphocytose et de lymphopénie obtenues après injection, soit d'antigène tréponémique (Ag), soit de pénicilline (P), à des lapins syphilisés stérilisés, mais ayant gardé une sérologie positive. Pour chaque animal, les tests sont séparés d'un jour.

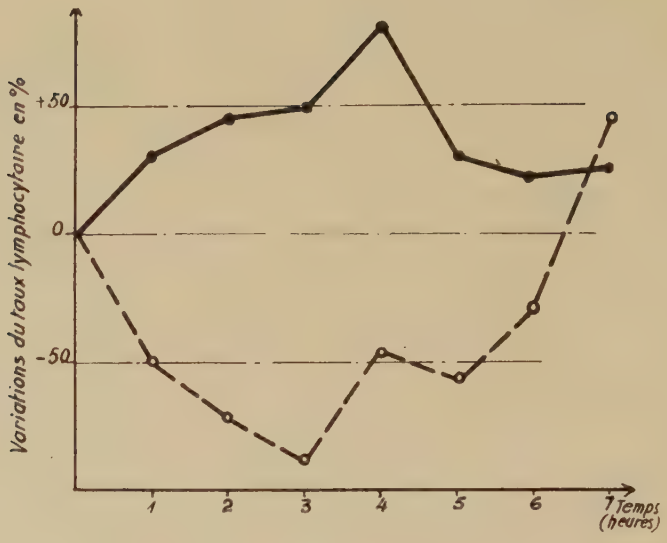

FIG. 10.

Variations du taux lymphocytaire chez un lapin syphilisé stérilisé à sérologie positive (lapin B 49) après injection de pénicilline (trait plein) et après injection, deux jours après, de l'antigène tréponémique (pointillé).

CONCLUSIONS

La recherche de la réponse lymphopénique après injection de notre antigène tréponémique constitue donc un test absolument fidèle pour mettre en évidence la présence d'anticorps antitréponémiques chez le Lapin.

La réponse lymphopénique ainsi obtenue n'est influencée ni par le taux en réagine de l'animal testé, ni par l'ancienneté de l'infestation; elle semble influencée, cependant, par la quantité d'antigène injecté.

CHAPITRE IV

STRESS ALLERGIQUE ET SYNDROME D'ALARME

Les caractères de la réponse lymphopénique obtenue chez le lapin syphilisé nous permettent de considérer le stress allergique syphilitique — et le stress allergique en général — comme entrant dans le cadre du syndrome d'alarme de SELYE.

Nous pouvons faire la même remarque à propos de la réponse éosinopénique qui suit l'injection de pénicilline chez l'homme syphilitique.

En effet, la lymphopénie et l'éosinopénie sont deux modifications hématologiques qui apparaissent au cours du syndrome d'alarme.

De nombreux travaux ont mis en évidence et cherché à expliquer ces deux phénomènes. Ils ont été l'objet, en 1952, d'une synthèse de la part de DOUGHERTY [9].

C'est SELYE [42] qui, le premier, démontra que le syndrome d'alarme (ou syndrome d'agression) se caractérise, entre autres, par une involution rapide des ganglions lymphatiques et du thymus. Les phénomènes d'involution n'ont plus lieu chez l'animal surrénalectomisé. C'est la réponse du tissu lymphatique à une hypersécrétion corticotrope (A. C. T. H.) de la glande pituitaire.

Wells et Kendall [44] et Money [29] ont essayé de préciser quelles sont les hormones corticales responsables de l'involution du tissu lymphatique. D'après ces auteurs, seul le composé E (cortisone) et le composé A (corticostérone) ont une action.

Les modifications histologiques au niveau des ganglions lymphatiques qui accompagnent le stress sont les mêmes que celles produites par une injection unique d'A. C. T. H., d'extrait cortical aqueux, d'extrait cortical lipidique, de cortisone, de corticostérone ou d'hydroxy - corticostérone [6, 7, 45, 9]. Ces modifications se résument en un œdème important au niveau du tissu lymphopoïétique, au sein duquel les lymphocytes subissent une vraie « dissolution » (Dougherty). D'autre part, les mitoses des cellules souches sont absolument bloquées. Tout cela dure jusqu'à la sixième heure environ.

Plus tard, de la sixième à la neuvième heure, apparaissent de nombreux macrophages, remplis de débris nucléaires dérivants des lymphocytes désintégrés, et les mitoses reprennent progressivement. Des cellules réticulaires subissent alors des transformations et deviennent finalement des lymphocytes.

Ces phénomènes expliquent la réponse lymphopénique au cours du stress. D'autre part, cette « lymphocytolyse » n'a pas lieu seulement au niveau du tissu lymphatique, mais au niveau de tous les tissus où se rencontrent des lymphocytes [7]. Elle constitue le facteur essentiel de la réponse lymphopénique.

A la suite de nombreux travaux effectués, d'une part, sur des lymphocytes isolés de l'organisme et maintenus en suspension dans un liquide de survie et, d'autre part, sur des cultures de tissu lymphatique, on peut admettre que les hormones corticales responsables de la lymphocytolyse agissent par lyse directe [37, 3, 39, 11, 15, 16, 17, 40, 41].

Un deuxième facteur intervenant dans la réponse lymphopénique est constitué par la diminution de l'apport

lymphocytaire par le canal thoracique. Elle peut être obtenue par injection soit d'A. C. T. H., soit d'adrénaline [46, 20]. On ne connaît pas encore l'hormone corticale responsable.

Michael [27, 28] étudia en détail la réponse lymphopénique au cours du stress; il décrit une première phase de lymphocytose, de courte durée, suivie de la réponse lymphopénique proprement dite.

La première phase (de lymphocytose) serait due à une sécrétion précoce d'adrénaline qui, d'une part, déclenche une splénocontraction et, d'autre part, est antagoniste des hormones corticales [23, 24]. La splénocontraction n'intervient pas seule, puisque cette phase de lymphocytose peut être obtenue chez des animaux et des hommes splénectomisés [27].

La phase de lymphopénie est assurée surtout par les hormones corticales. Elle apparaît chez des animaux privés de leur médulla [2].

Les réponses lymphopéniques que nous avons obtenues au cours du stress allergique chez le Lapin syphilisé ont souvent été du type « en deux temps », surtout pour les stress à traduction hématologique violente. Le même phénomène a pu être observé après injection d'histamine.

Il nous est donc permis de penser que ces poussées de lymphocytose, parfois brutales, qui brisent en quelque sorte la continuité de la réponse lymphopénique, soient dues à des décharges d'adrénaline, celle-ci agissant selon les modalités mentionnées ci-dessus.

J. Itelson [21], sur le Cobaye, a voulu prouver une différence histophysiologique entre les petits et les grands lymphocytes, en se basant sur le comportement de ces cellules à la suite d'injections de cortisone. Or, nous avons pu observer assez souvent, au cours des réponses lymphopéniques chez le Lapin syphilisé, une disparition totale des lymphocytes circulants. Il faut donc admettre que les petits et les grands lymphocytes, du moins dans ces circonstances

d'expérimentation, ont été influencés d'une façon identique par l'hypersécrétion corticale.

En ce qui concerne l'espèce humaine, Sayers [38] a montré que le phénomène d'éosinopénie était plus marqué, au cours du stress, que le phénomène de lymphopénie.

Les réponses lymphopéniques observées par Mac Dowell après injection de pénicilline à des malades syphilitiques (voir p. 25) semblent bien inférieures aux réponses éosinopéniques observées chez de tels malades.

Aucune des théories cherchant à expliquer le mécanisme intime, histophysiologique, de la réponse éosinopénique n'a encore pu être vérifiée [4].

Avant de terminer ce bref aperçu sur le comportement du tissu lymphatique au cours du stress, disons encore un mot à propos des monocytes. Nous avons vu (p. 33) que le procédé de numération que nous avons employé au cours de notre expérimentation sur le Lapin nous donnait la somme du taux lymphocytaire, du taux des polynucléaires basophiles et du taux des monocytes. Nous avons vu également que nous pouvons considérer cette somme comme sensiblement égale au taux lymphocytaire seul, vu les taux faibles des polynucléaires basophiles et des monocytes. Le taux de ces derniers subit, au cours du stress, des variations qui sont parallèles à celles du taux lymphocytaire. Pour Nelson [30], la monocytopénie est moins constante au cours du stress que la lymphopénie; pour Tompkins [43], elle l'est autant.

CONCLUSIONS

Les réponses éosinopéniques et lymphopéniques que nous avons pu observer, aussi bien chez l'Homme syphilitique que chez le Lapin syphilisé, nous permettent de penser qu'elles sont des manifestations d'un stress de nature allergique.

Alors que chez l'Homme syphilitique ce stress allergique n'a pu être déclenché jusqu'ici que par l'injection de pénicilline (stress allergique indirect), chez le Lapin syphilisé il a pu l'être également par l'injection d'un antigène tréponémique de culture (stress allergique direct).

TABLEAUX INDIQUANT, POUR CHAQUE LAPIN MENTIONNÉ AU COURS DE NOTRE TRAVAIL, LE PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL SUIVI ET LES RÉSULTATS OBTENUS.

A propos de chaque test, nous indiquons :

- L'ancienneté de l'infestation syphilitique, exprimée en jours, au moment du test;

— La teneur en réagine au même moment;

— La nature de l'injection subie :

P = pénicilline,
S = streptomycine,
Cy = cyanure de mercure,
Ag = antigène tréponémique (1 cm^3) ;

— Le taux lymphocytaire témoin (avant l'injection) ;

— Les variations du taux lymphocytaire au cours des sept heures qui suivent l'injection (valeurs absolues et pourcentages de variation) ;

— La surface de lymphocytose;

— La surface de lymphopénie.

Lapin N°	2	4	7	8^1	8^2	8^3	9
Ancienneté de l'infestation	0	40	35	35	Stérilisé		35
Teneur en réagine	0	1/8	1/4	1	1	0	1/2
Injection	P : 80.000 u.	P : 50.000 u.	P : 30.000 u.	P : 60.000 u.	P : 60.000 u.	Ag	P : 10.000 u.
Taux lympho-cytaire témoin	2.960	4.600	3.440	5.960	6.000	9.920	4.640
Variations du taux lymphocytaire — 1re heure	2.810 — 5	3.400 — 26	520 — 85	4.720 — 21	5.040 — 6	9.200 — 7	3.560 — 23
2e —	2.600 — 12	2.120 — 54	4.800 + 39	3.600 — 40	6.600 + 10	9.440 — 6	3.160 — 32
3e —	2.720 — 8	4.090 — 11	3.520 + 2	600 — 90	7.320 + 22	11.360 + 14	4.400 — 6
4e —	2.960 0	370 — 92	2.040 — 40	240 — 96	6.720 + 12	8.560 — 13	2.520 — 46
5e —	2.300 + 8	3.860 — 16	0 — 100	5.320 — 11	8.400 + 40	8.080 — 18	2.280 — 51
6e —	3.610 + 22	10.350 + 125	860 — 75	7.720 + 29	7.320 + 22	8.800 — 11	2.440 — 48
7e —	3.020 + 2	4.690 + 2	0 — 100	0 — 100	6.480 + 8	8.320 — 16	2.920 — 38
Surface de lymphocytose	55	500	200	75	810	40	0
Surface de lymphopénie	150	1.425	2.615	2.205	25	285	1.630

Lapin N°		12 [1]	12 [2]	15 [1]	15 [2]	16 [1]	16 [2]	17 [1]	17 [2]
Ancienneté de l'infestation		75	Stérilisé	28	33	28	30	28	36
Teneur en réagine		1/64	0	1/16	1/16	1/4	1/4	1/4	1/4
Injection		P : 50.000 u.	P : 80.000 u.	P : 5.000 u.	P : 65.000 u.	P : 5.000 u.	P : 30.000 u.	P : 5.000 u.	P : 75.000 u.
Taux lymphocytaire témoin		3.280	5.320	9.000	7.480	4.480	5.120	6.560	5.000
Variations du taux lymphocytaire	1re heure	330 — 90	5.850 + 10	7.360 — 19	5.610 — 25	3.760 — 16	3.070 — 40	4.660 — 29	6.400 + 28
	2e —	0 — 100	6.700 + 26	5.320 — 41	7.110 — 5	3.580 — 20	3.640 — 29	5.840 — 11	8.150 + 63
	3e —	6.230 + 90	7.450 + 40	8.840 — 2	9.050 + 21	3.580 — 20	5.730 + 12	7.540 + 75	6.650 + 33
	4e —	4.920 + 50	7.980 + 50	4.640 — 49	9.650 + 29	3.940 — 12	3.380 — 33	7.740 + 18	6.650 + 33
	5e —	2.160 — 41	4.790 — 10	10.800 + 20	7.780 + 4	3.230 — 28	4.660 — 9	7.740 + 18	3.250 — 35
	6e —	660 — 80	6.920 + 30	7.040 — 22	3.810 — 49	2.600 — 42	3.890 — 24	5.900 — 10	5.500 + 10
	7e —	330 — 90	7.020 + 32	4.760 — 49	14.060 + 88	1.520 — 66	5.790 + 13	6.560 0	3.400 — 32
Surface de lymphocytose		780	1.160	60	670	0	45	320	1.155
Surface de lymphopénie		1.660	30	1.080	450	1.280	900	315	280

Lapin N°	21^1	21^2	21^3	22^1	22^2	22^3	27
Ancienneté de l'infestation	37	44	48	70	74	Stérilisé	48
Teneur en réagine	1/16	1/16	1/16	1/16	1/16	0	1/2
Injection	P : 45.000 u.	P : 75.000 u.	P : 75.000 u.	P : 60.000 u.	P : 75.000 u.	Ag	Ag au 1/10
Taux lymphocytaire témoin	5.600	6.960	6.000	6.400	6.520	4.240	6.400
Variations du taux lymphocytaire — 1re heure	4.040 — 27	4.480 — 37	3.160 — 48	4.320 — 32	5.350 — 18	4.560 + 7	4.860 — 24
2e —	8.400 + 50	1.160 — 84	5.760 — 2	4.960 — 22	2.020 — 69	5.600 + 32	8.320 + 30
3e —	2.760 — 50	3.640 — 48	4.320 — 28	1.000 — 85	910 — 86	6.960 + 64	5.250 — 18
4e —	10.800 + 92	4.480 — 37	5.280 — 12	4.080 — 36	3.390 — 48	4.800 + 13	3.710 — 42
5e —	3.600 — 48	3.960 — 44	3.520 — 42	3.960 — 38	3.000 — 54	3.360 — 20	2.800 — 56
6e —	5.600 0	4.240 — 40	8.400 + 40	5.080 — 20	1.300 — 80	3.680 — 13	3.840 — 40
7e —	7.200 + 28	4.670 — 30	5.480 — 10	4.200 — 34	652 — 90	3.200 — 25	2.690 — 58
Surface de lymphocytose	770	0	195	0	0	835	105
Surface de lymphopénie	595	2.290	925	1.875	3.000	315	1.447

Lapin N°		28 [1]	28 [2]	42	47	80	B 9
Ancienneté de l'infestation		0	0	16	49	0	40
Teneur en réagine		0	0	1	1/4	0	1/64
Injection		P : 80.000 u.	P : 80.000 u.	P : 80.000 u.	P : 80.000 u.	P : 80.000 u.	Ag
Taux lymphocytaire témoin		6.880	6.520	9.360	5.320	7.200	7.360
Variations du taux lymphocytaire	1re heure	8.080 + 17	5.920 — 8	5.800 — 38	2.000 — 61	5.400 — 25	400 — 94
	2e —	8.080 + 17	9.400 + 44	6.180 — 34	2.720 — 49	6.120 — 15	3.040 — 58
	3e —	5.200 — 25	5.880 — 10	12.070 + 29	5.480 + 3	8.210 + 14	1.760 — 76
	4e —	6.520 — 6	9.000 — 38	6.180 — 34	7.600 + 42	7.780 + 8	800 — 89
	5e —	5.200 — 25	7.160 + 10	6.550 — 30	0 100	8.710 + 21	2.720 — 63
	6e —	10.000 + 45	7.920 + 20	6.360 — 32	1.720 — 52	7.230 — 1	10.480 + 42
	7e —	6.200 — 16	8.000 + 22	4.400 — 53	7.640 + 43	7.060 — 2	16.320 + 115
Surface de lymphocytose		445	830	500	265	300	645
Surface de lymphopénie		345	50	1.425	1.765	275	2.805

Lapin N°		B 21	B 22	B 25	B 26 [1]	B 26 [2]	B 27 [1]	B 27 [2]	B 27 [3]
Ancienneté de l'infestation		20	0	35	80	82	Stérilisé		
Teneur en réagine		1/8	0	1/2	1/16	1/16	1	1	1
Injection		Ag	Ag	Ag	S : 250 mg	P. 100.000 u.	Ag	P. 100.000 u.	Ag
Taux lymphocytaire témoin		13.600	8.800	12.000	6.560	8.800	8.000	8.000	8.000
Variations du taux lymphocytaire	1re heure	4.960 — 63	10.560 + 20	4.080 — 75	5.920 — 9	7.600 — 13	6.560 — 18	7.680 — 4	4.720 — 41
	2e —	5.600 — 58	13.120 + 49	13.040 + 8	6.080 — 7	7.360 — 16	4.640 — 42	8.320 + 4	3.920 — 51
	3e —	7.280 — 47	16.000 + 81	4.880 — 60	8.080 + 24	4.880 — 44	11.200 + 40	7.680 — 4	1.760 — 78
	4e —	0 — 100	9.120 + 3	1.280 — 90	9.840 + 50	12.320 + 40	1.920 — 76	7.840 — 2	6.240 — 22
	5e —	11.040 — 19	6.600 — 27	1.840 — 85	9.680 + 48	1.760 — 80	5.840 — 27	6.670 — 17	2.960 — 63
	6e —	7.680 — 44	6.600 — 27	4.880 — 60	12.000 + 82	640 — 93	8.320 + 4	8.880 + 11	2.800 — 65
	7e —	16.720 + 22	13.560 + 65	8.960 — 30	10.560 + 60	4.000 — 54	10.720 + 34	8.400 + 5	320 — 96
Surface de lymphocytose		30	1.290	8	1.800	120	260	105	0
Surface de lymphopénie		2.385	335	2.605	100	1.875	1.050	165	2.760

Lapin N°	B 28 [1]	B 28 [2]	B 29	B 31 [1]	B 31 [2]	B 36
Ancienneté de l'infestation	77	80	0	Stérilisé		0
Teneur en réagine	1	1	0	1/4	1/4	0
Injection	S : 250 mg	P : 100.000 u.	Ag	Ag	Ag	Ag
Taux lymphocytaire témoin	4.480	6.400	4.000	6.000	5.040	11.200
Variations du taux lymphocytaire — 1re heure	5.280 + 10	2.400 — 62	2.960 — 26	1.680 — 72	3.040 — 40	8.000 — 30
Variations du taux lymphocytaire — 2e —	5.360 + 11	2.400 — 62	4.640 + 16	0 — 100	1.440 — 71	13.280 + 18
Variations du taux lymphocytaire — 3e —	4.000 — 10	3.200 — 50	6.720 + 68	0 — 100	0 — 100	12.960 + 15
Variations du taux lymphocytaire — 4e —	4.000 — 10	3.600 — 43	8.240 + 106	4.650 — 20	2.020 — 60	9.680 — 13
Variations du taux lymphocytaire — 5e —	3.200 — 28	1.280 — 80	7.760 + 94	0 — 100	3.530 — 30	8.800 — 21
Variations du taux lymphocytaire — 6e —	6.560 + 46	4.160 — 35	6.400 + 60	2.480 — 56	4.840 — 4	10.800 — 3
Variations du taux lymphocytaire — 7e —	6.080 + 35	5.600 — 12	10.240 + 136	4.640 — 20	6.040 + 23	10.320 — 7
Surface de lymphocytose	530	0	3.020	0	80	175
Surface de lymphopénie	270	1.780	65	3.435	2.280	0

Lapin N°	B 49 [1]	B 49 [2]	B 52 [1]	B 52 [2]	B 54	B 55	B 60
Ancienneté de l'infestation	Stérilisé		14	17	16	25	17
Teneur en réagine	1	1	Phase présérologique		1/2	1/2	1
Injection	P : 100.000 u.	Ag	S : 250 mg	P : 100.000 u.	Cy : 0,5 mg	Ag au 1/10	Cy : 0,5 mg
Taux lymphocytaire témoin	4.400	8.800	5.840	6.080	5.800	10.880	6.160
Variations du taux lymphocytaire — 1re heure	5.760 + 30	4.400 — 50	5.200 — 10	2.080 — 65	5.340 — 8	11.320 + 4	5.600 — 9
2e —	6.400 + 45	2.400 — 72	6.480 + 10	7.600 + 25	5.104 — 12	11.970 + 10	6.720 + 9
3e —	6.560 + 49	1.120 — 88	5.520 — 5	15.680 + 158	6.380 + 10	14.360 + 32	7.200 + 17
4e —	8.000 + 81	4.720 — 46	8.000 + 36	0 — 100	6.840 + 18	7.720 - 29	6.880 + 10
5e —	5.760 + 30	3.840 — 56	6.000 + 3	0 — 100	6.500 + 12	10.010 — 8	8.800 + 72
6e —	5.440 + 23	6.240 — 29	9.600 + 67	0 — 100	6.030 + 4	5.440 — 50	7.240 + 22
7e —	5.600 + 26	12.800 + 45	12.960 + 121	1.680 — 72	6.730 + 16	4.900 — 55	5.840 — 5
Surface de lymphocytose	2.175	90	1.160	1.060	250	275	709
Surface de lymphopénie	0	2.498	45	2.734	85	780	49

CONCLUSIONS GÉNERALES

Nous avons pu confirmer que l'infestation syphilitique s'accompagne d'un état de sensibilisation vis-à-vis du Tréponème pâle, et que cet état apparaît dès les premières semaines de l'infestation.

Nous avons confirmé également que cet état de sensibilisation permet de déclencher un stress allergique. Alors que celui-ci peut être mis en évidence chez l'Homme syphilitique par l'éosinopénie (réponse éosinopénique), nous avons montré que chez le Lapin syphilisé c'est la lymphopénie (réponse lymphopénique) qui constitue une manifestation fidèle et particulièrement intense de ce stress.

Aussi bien chez l'Homme que chez le Lapin, l'injection de pénicilline déclenche un stress allergique chaque fois que l'organisme est porteur de tréponèmes.

Nous avons pu vérifier qu'en clinique, la recherche de l'éosinopénie après injection de pénicilline constitue un moyen auxiliaire de diagnostic et un critère de stérilisation de l'infestation syphilitique.

Chez le Lapin syphilisé, la réponse lymphopénique après injection de pénicilline a pu être obtenue avec une constance absolue, et cela déjà seize jours après l'inoculation. Nous avons pu établir que l'intensité de cette réponse lymphopénique n'est influencée ni par la dose de pénicilline injectée (du moins pour des doses allant de 10.000 u. à 100.000 u.), ni par la teneur en réagine de l'animal testé, ni par l'ancienneté de l'infestation.

Nous avons pu confirmer expérimentalement et *in vivo* l'absence de pouvoir tréponémolytique pour la streptomycine.

Chez le Lapin syphilisé, l'injection d'un antigène tréponémique préparé par nous, a permis de déclencher un stress allergique direct, se manifestant également par une réponse lymphopénique. Ce stress peut être obtenu lui aussi dès les premières semaines de l'infestation.

Grâce à cet antigène, nous avons pu montrer que, chez le Lapin syphilisé ayant subi un traitement stérilisant, l'état de sensibilisation vis-à-vis du tréponème persiste un certain temps, temps pendant lequel l'organisme continue à élaborer des anticorps.

Les caractères de la réponse éosinopénique et de la réponse lymphopénique permettent de considérer le stress allergique comme entrant dans le cadre général du syndrome d'alarme de SELYE.

A la suite de notre travail expérimental sur le Lapin, il nous semble possible et souhaitable d'obtenir un antigène tréponémique capable d'être utilisé en clinique humaine. La recherche de la réponse éosinopénique après injection d'un tel antigène permettrait au clinicien d'avoir la certitude d'un état de sensibilisation vis-à-vis du Tréponème. Ce test viendrait compléter utilement les données cliniques et sérologiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
P. JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 17 Juillet 1953.
Le Recteur,
G. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baker (B. L.), Ingle (D. J.) & Li (Ch.). — *Ann. J. Anat.*, 1951, **88**, 313.
2. Colfer (H. F.), Groot (J. de) & Harris (G. W.). — *J. Physiol.*, 1950, **3**, 328.
3. Delaunay (A.), Delaunay (M.) & Lebrun (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1949, **76**, 203.
4. Delbarre (F.). — *In* Santenoise (D.). — Etude de biologie clinique. *L'Expansion scientifique française*, 1952.
5. De Seabra (A.). — Thèse Médecine, Bordeaux, 1951.
6. Dougherty (T. F.) & White (A.). — Macy Report Sixth Meeting, New-York, 1944.
7. Dougherty (T. F.) & White (A.). — *Ann. J. Anat.*, 1945, **77**, 81.
8. Dougherty (T. F.) & White (A.). — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1947, **32**, 584.
9. Dougherty (T. F.). — *Physiol. Rev.*, 1952, **32**, n° 4.
10. Dunger (R.). — *München Med. Wochenschr.*, 1910, **57**, 1942.
11. Feldman (J. D.). — *Endocrinology*, 1950, **46**, 552.
12. Gouin (J.), Bienvenue (A.), Desaunay (H.) & Ezel (J.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1933, **40**, 1777-1782.
13. Gouin (J.), Bienvenue (A.), Desaunay (H.) & Ezel (J.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1934, **41**, 47-55.
14. Haam (E.). — *In* Jaffe (R.). — Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, edition Von Julius Springer, Berlin, 1931.
15. Hechter (D.) & Johnson (S.). — *Endocrinology*, 1949, **45**, 351.
16. Herlant (M.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1950, **73**, 399.
17. Heilman (D. H.). — *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1945, **20**, 289.
18. Hoekenga (M. T.) & Farmer (T. W.). — *Arch. Int. Méd.*, 1948, **82**, 611-622.
19. Hollander (L.). — *Arch. Derm. and Syph.*, 1928, **17**, 797.
20. Hungerford (G. F.), Reinhardt (W. O.) & Li (C. H.). — *Blood*, 1952, **2**, 193.

21. Itelson (J.). — *Le Sang*, 1952, **3**, 118.
22. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Texier (L.) & Seabra (A. de). — *Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, 1951, **58**, 399.
23. Kumagai (L. F.) & Dougherty (T. F.). — *Federation Proc.*, 1951, **10**, 76.
24. Long (C. N. H.). — *Federation Proc.*, 1947, **6**, 2.
25. Mac Dowell (F.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1949, **71**, 568-569.
26. Marshak (L. C.) & Rothman (S.). — *Amer. J. Syphilis, Gonorrhea and veneral diseases*, 1951, **35**, 35.
27. Michael (S. T.). — *Yale J. Biol. and Med.*, 1949, **22**, 71.
28. Michael (S. T.) & Brown (W. T.). — *J. nerv. and ment. Dis.*, 1951, **113**, 538.
29. Money (W. L.), Fager (J.) & Rawson (R. W.). — *Cancer Research*, 1952, **12**, 206.
30. Nelson (D. H.), Sandberg (A. A.), Palmer (J. G.) & Tyler (F. H.). — *J. Clin. Investigation*, sous presse.
31. Noguchi (H.). — *J. Exper. Med.*, 1911, **14**, 557.
32. Pautrizel (R.) & Gosman (Th.). — Communication à la Soc. Pharm. Bordeaux, séance du 4 juillet 1951.
33. Pautrizel (R.) & Gosman (Th.). — *Bull. Soc. Path. exotique*, sous presse.
34. Pautrizel (R.), Rivasseau (J.) & Rivasseau (D.). — *Soc. Biol. Bordeaux*, 1951, **145**, 720.
35. Périn & Carteaud (J. P.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1953, **60**, 25.
36. Putkonen (T.) & Rehtijarvi (K.). — Colloque d'Helsinki, 16 octobre 1950.
37. Robertson (J. S.). — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1948, **65**, 291.
38. Sayers (G.). — *Physiol. Rev.*, 1950, **30**, n° 3.
39. Schrek (R.). — *Endocrinology*, 1949, **45**, 317.
40. Schrek (R.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1951, **76**, 557.
41. Schrek (R.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1951, **77**, 709.
42. Selye (H.). — *Nature, London*, 1936, **32**, 138.
43. Tompkins (E. H.). — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1952, **39**, 315.
44. Wells (B. B.) & Kendall (E. C.). — *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1940, **15**, 133.
45. White (A.). & Dougherty (T. F.). — *Ann. New-York Acad. Sc.*, 1946, **46**, 859.
46. Yoffey (I. M.), Raissand (M.) & Baxter (J. S.). — *Nature, London*, 1946, **175**, 368.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.